

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2003 年 4 月 24 日 (24.04.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/033472 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07D 215/22, 401/12, 409/12, 413/12, 417/12, 453/02, 239/88, A61K 31/439, 31/47, 31/4709, 31/517, 31/5377, 31/496, 31/55, 31/551, A61P 1/00, 1/18, 11/00, 13/12, 15/00, 35/00, 43/00

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/10803

(22) 国際出願日: 2002 年 10 月 17 日 (17.10.2002)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願 2001-319826
2001 年 10 月 17 日 (17.10.2001) JP
特願 2002-167652 2002 年 6 月 7 日 (07.06.2002) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 麒麟麦酒株式会社 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) [JP/JP]; 〒104-8288 東京都中央区新川二丁目 10 番 1 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 三輪 篤史 (MIWA, Atsushi) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 吉野 哲也 (YOSHINO, Tetsuya) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 大澤 立志

(OSAWA, Tatsushi) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 酒井 輝行 (SAKAI, Teruyuki) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 清水 寿通 (SHIMIZU, Toshiyuki) [JP/JP]; 〒370-1295 群馬県高崎市宮原町 3 番地 麒麟麦酒株式会社 医薬探索研究所内 Gunma (JP). 藤原 康成 (FUJIWARA, Yasunari) [JP/JP]; 〒370-1295 東京都渋谷区神宮前 6-26-1 麒麟麦酒株式会社内 Tokyo (JP).

(74) 代理人: 吉武 賢次, 外 (YOSHITAKE, Kenji et al.); 〒100-0005 東京都千代田区丸の内三丁目 2 番 3 号 富士ビル 323 号 協和特許法律事務所 Tokyo (JP).

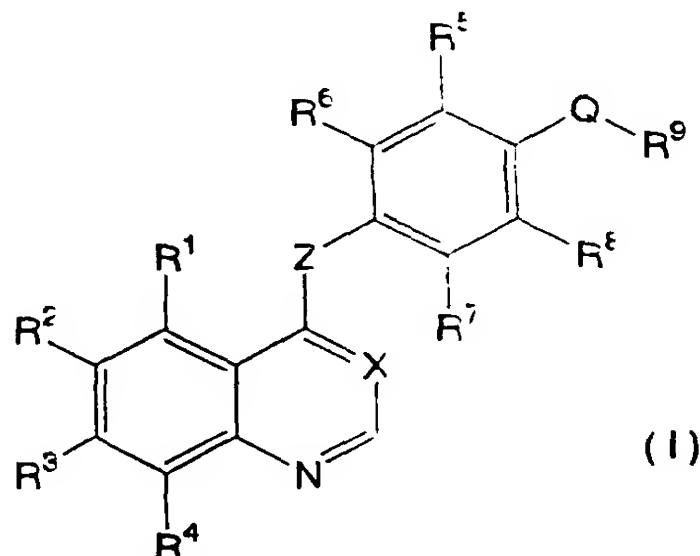
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[続葉有]

(54) Title: QUINOLINE OR QUINAZOLINE DERIVATIVES INHIBITING AUTO- PHOSPHORYLATION OF FIBROBLAST GROWTH FACTOR RECEPTORS

(54) 発明の名称: 線維芽細胞増殖因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体並びにそれらを含む医薬組成物



(I)

(57) Abstract: The invention provides novel compounds which exhibit an inhibitory activity against autophosphorylation of FGF receptor family and can inhibit the proliferation of cancer cells through oral or intravenous administration, specifically compounds represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof: (I) wherein X is CH or N; Z is O or S; Q is NR¹⁰, CR¹¹R¹², carbonyl, O, S(=O)_m (wherein m is 0 to 2), or urea; R¹, R² and R³ are each H, OH, halogeno, nitro, amino, alkyl, alkoxy, or the like (with the proviso that the alkyl and the alkoxy may be further substituted); R⁴ is H; R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are each H, halogeno, alkyl, or alkoxy; and R⁹ is a carbocyclic or heterocyclic group which may be substituted.

[続葉有]



WO 03/033472 A1

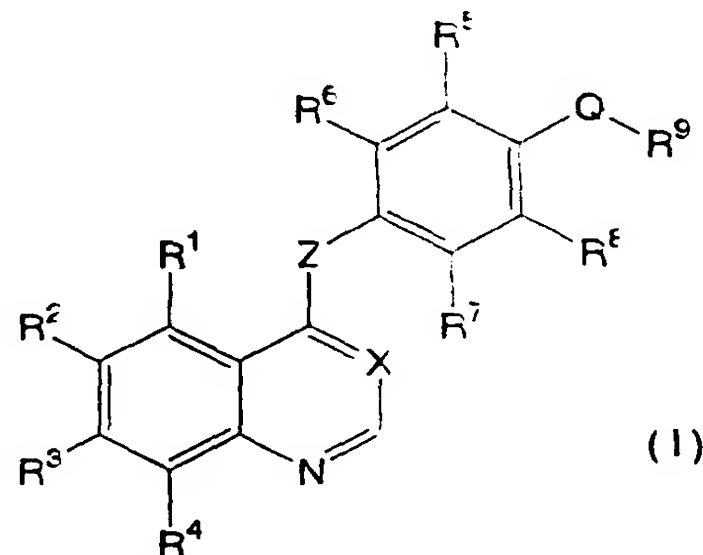


添付公開書類：
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(57) 要約:

本発明は、F G F 受容体ファミリーの自己リン酸化の阻害作用を有し、かつ経口投与または静脈内投与で癌細胞の増殖を抑制する新規化合物の提供をその目的とする。本発明による化合物は、式(I)の化合物またはその薬学上許容される塩または溶媒和物。



(式中、XはCHまたはNであり、ZはOまたはSであり、QはNR¹⁰、CR¹¹R¹²、カルボニル、O、S(=O)_m(mは0~2)またはウレアであり、R^{1~3}はそれぞれH、OH、ハロゲン、ニトロ、アミノ、アルキルまたはアルコキシ等(アルキルおよびアルコキシは更に置換されていてもよい)であり、R⁴はHであり、R^{5~7}はそれぞれH、ハロゲン、アルキルまたはアルコキシであり、R⁹は置換されていてもよい炭素環式基または複素環式基である)

明 細 書

線維芽細胞増殖因子受容体自己リン酸化を阻害するキノリン誘導体
およびキナゾリン誘導体並びにそれらを含む医薬組成物

発 明 の 背 景

発明の分野

本発明は、抗腫瘍効果を有するキノリン誘導体およびキナゾリン誘導体に関し、さらに詳細には、線維芽細胞増殖因子受容体自己リン酸化阻害作用を有し、異常な細胞増殖に対する阻害作用を有するキノリン誘導体ならびにキナゾリン誘導体に関する。

背景技術

細胞の増殖においては、上皮増殖因子、血小板由来増殖因子、インスリン様増殖因子、塩基性線維芽細胞増殖因子 (basic Fibroblast Growth Factor, 以下「b F G F」とする) などの増殖因子が重要な役割を果たしており、中でもb F G Fは血管内皮細胞や線維芽細胞などに対し、細胞増殖能および遊走促進能を有し血管新生、創傷治癒などに関わっていることが知られている (Trends. Pharmacol. Sci. Apr;22(4):201-7, 2001)。

また、脳腫瘍、肺癌、乳癌、胃癌、頭頸部癌、前立腺癌など種々の癌においてb F G Fまたは線維芽細胞増殖因子受容体ファミリーに属するF G F R 1 (以下「F 1 g」とする)、F G F R 2 (以下「B e k」とする) などの発現が報告されている (Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87 : 5710-5714, 1990 Oncogene. 1997 Aug 14;15(7):817-26 Cancer Res. 1994 Jan 15;54(2):523-30. Cancer Res. 1992 Feb 1;52(3):571-7)。特に胃癌においては、スキルス胃癌など分化度の低い癌を中心に、B e kの過剰発現およびその予後の悪さとの相関が報告されている (Clin Cancer Res. 1996 Aug;2(8):1373-81. J Cancer Res Clin Oncol. 2001 Apr;127(4):207-16. Int Rev Cytol. 2001;204:49-95.)。

F 1 gの自己リン酸化に対する阻害作用を有する低分子化合物については複数の報告があるが (J Pharmacol Exp Ther. 1998 Jul;286(1):569-77. Invest

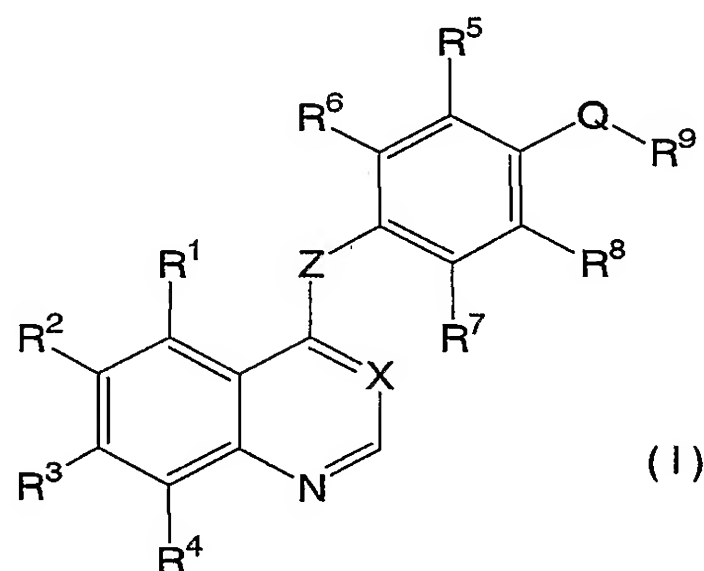
New Drugs. 1999;17(2):121-35. Cancer Res. 2001 Feb 15;61(4):1464-8.)、胃癌の進行に強く関与していると考えられるB e kの自己リン酸化を阻害する物質についての報告はない。

発 明 の 概 要

本発明者らは、キノリン誘導体およびキナゾリン誘導体のある群がB e k自己リン酸化阻害作用を有し、かつ抗腫瘍効果を有することを見出した。

本発明は、強力な抗腫瘍活性を有する化合物、より具体的には、B e kをはじめとするF G F受容体ファミリーの自己リン酸化の阻害作用を有し、かつ経口投与または静脈内投与で癌細胞の増殖を抑制する新規化合物の提供をその目的とする。

本発明による化合物は、式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物である。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

Qは、

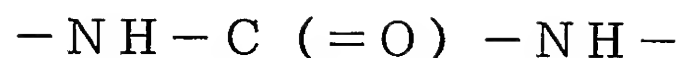
—N(R¹⁰)— (式中、R¹⁰は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)、

—C(R¹¹)(R¹²)— (式中、R¹¹およびR¹²は、同一または異なっているいてもよく、水素原子またはC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基を表す)、

—C(=O)—、

—O—、

—S(=O)_m— (mは0、1、または2を表す)、または



を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 は、同一または異なっているもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基、

C_{2-6} アルキニル基、または

C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがある C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基 ((i) この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3

～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、(ii) この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、また(iii) この炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) によって置換されていてもよく、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、

R^4 は水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または異なってもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 は、 C_{1-10} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基を表し、この3～8員炭素環式基または複素環式基は、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されてもよく、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

但し、Qが $-C(=O)-$ を表すとき、 R^2 および R^3 が同時にメトキシ基を表すことはない)

本発明による化合物はB e kの自己リン酸化の障害が治療上または予防上有効である疾患の治療および予防に用いることができる。

発明の具体的説明

化合物

本明細書において、基または基の一部としての「アルキル」、「アルコキシ」、「アルケニル」、および「アルキニル」という語は、基が直鎖または分枝鎖のアルキル基、アルコキシ基、アルケニル基、およびアルキニル基を意味する。

C_{1-6} アルキルは、好ましくは、 C_{1-4} アルキルである。

C_{1-6} アルコキシは、好ましくは、 C_{1-4} アルコキシである。

C_{2-6} アルケニルは、好ましくは、 C_{2-4} アルケニルである。

C_{2-6} アルキニルは、好ましくは、 C_{2-4} アルキニルである。

C_{1-6} アルキルの例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシルが挙げられる。

C_{1-6} アルコキシの例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、*i*-プロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシが挙げられる。

C_{2-6} アルケニルの例としては、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ヘキセニル基が挙げられる。

C_{2-6} アルキニルの例としては、2-プロピニル基、ブチニル基、ペンチニル基、ヘキシニル基が挙げられる。

本明細書において「により置換されていてよいアルキル」とは、アルキル上の1またはそれ以上の水素原子が1またはそれ以上の置換基（同一または異なっていてよい）により置換されたアルキルおよび非置換アルキルを意味する。置換基の最大数はアルキル上の置換可能な水素原子の数に依存して決定できることは当業者に明らかであろう。これらはアルキル以外の置換基を有する基についても同様である。

ハロゲン原子とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、およびヨウ素原子を意味する。

飽和または不飽和の3～8員炭素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員炭素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員炭素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員炭素環の例としては、フェニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、およびシクロヘプチルが挙げられる。

飽和または不飽和の3～8員複素環は、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子から選択される1以上の異種原子を含む。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、1、2、または3個の異種原子を含み、残りの環員原子が炭素原子

である複素環であることができる。飽和または不飽和の3～8員複素環は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員複素環、より好ましくは飽和または不飽和の5または6員複素環、であることができる。飽和または不飽和の3～8員複素環式基の例としては、チエニル、ピリジル、1, 2, 3-トリアゾリル、チアゾリル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、ピラゾリル、ピペラジニル、ピペラジノ、ピペリジル、ピペリジノ、モルホリニル、モルホリノ、ホモピペラジニル、ホモピペラジノ、チオモルホリニル、チオモルホリノ、テトラヒドロピロリル、およびアゼパニルが挙げられる。

飽和または不飽和の炭素環式基および複素環式基は、他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基、好ましくは飽和または不飽和の9～12員の二環性炭素環式基または複素環式基、を形成していてもよい。このような二環式基としては、ナフチル、キノリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリル、1, 4-ベンゾオキサニル、インダニル、インドリル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、およびフタルイミドが挙げられる。

炭素環式基または複素環式基が2つのC₁₋₆アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖、好ましくは、C₁₋₃アルキレン鎖、を形成していてもよい。このような架橋構造を有する炭素環式基または複素環式基としては、アザビスクロ[2.2.2]オクタニル、ビスクロ[2.2.2]オクタニルおよびノルボルナニルが挙げられる。

R¹は好ましくは水素原子を表す。

R²およびR³は好ましくは、同一または異なってもよく、水素原子以外の基を表す。

より好ましくは、R²が非置換C₁₋₆アルコキシ基、更に好ましくは非置換メトキシを表し、R³が水酸基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を表すか、あるいはR²が水酸基または置換されていてもよいC₁₋₆アルコキシ基を表し、R³が非置換C₁₋₆アルコキシ基、更に好ましくは非置換メトキシを表す。

R³並びに後記するR¹⁰³は、好ましくは、-O-(CH₂)_p-R¹³ (pは0～6の整数を表し、-(CH₂)_p-はC₁₋₆アルキル基、水酸基、またはハ

ロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表す。 $p=0$ のとき、 $-(CH_2)_p-$ は結合を表す。

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、好ましくは、すべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つが水素原子以外の基を表し、残りすべてが水素原子を表す。

R^9 は、好ましくは、飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表す。

R^9 が表す炭素環式基または複素環式基の置換基は、好ましくは、酸素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、

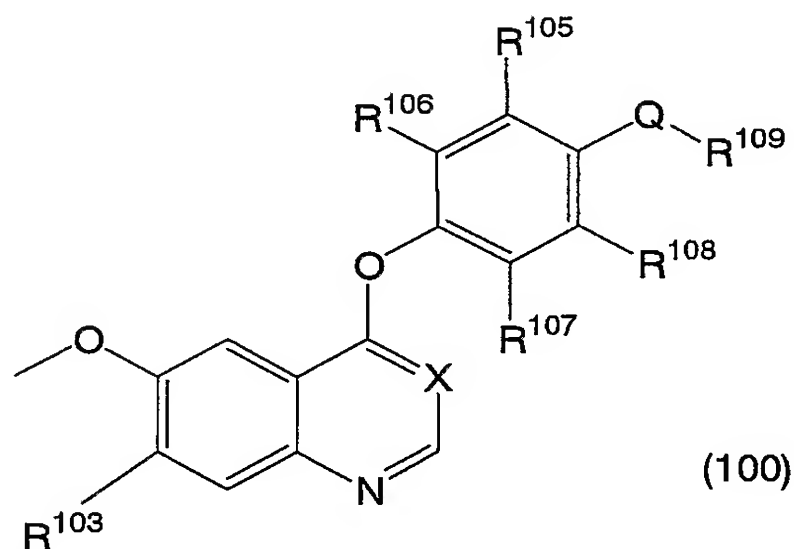
または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基であることができ、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、および C_{1-4} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換されているもよい。

R^9 および後記する R^{109} は、好ましくは、パラ位が C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換されたフェニル基を表す。

R^9 および後記する R^{409} は、好ましくは、 t -ブチル基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されているもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す。 t -ブチル基により置換された C_{1-4} アルキル基は、好ましくは、 $-(CH_2)_t-R^{51}$ (t は1～4の整数を表し、 R^{51} は t -ブチル基を表す)を表す。

Q が $-NH-(C=O)-NH-$ を表すとき、 R^9 は、好ましくは、 t -ブチル基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されているもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す。

本発明による化合物の好ましい例としては、式(100)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

X は CH または N を表し、

Q は、

$-N(-R^{110})-$ (式中、 R^{110} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)、

$-C(-R^{111})(-R^{112})-$ (式中、 R^{111} および R^{112} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または C_{1-4} アルキルカルボニルオキシ基を表す)、または

$-O-$

を表し、

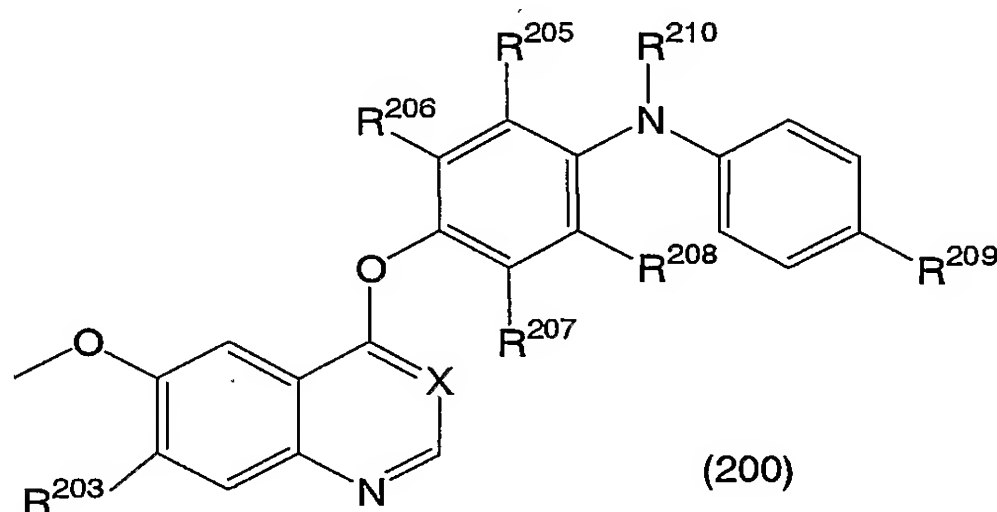
R^{103} は、水酸基または C_{1-6} アルコキシ基を表し、この C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または水酸基により置換されているいてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成しているてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成しているてもよい) により置換されているてもよく、

R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原

子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{109} は、飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この4～7員炭素環式基または複素環式基は、酸素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換されてもよく、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、および C_{1-4} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)

本発明による化合物のより好ましい例としては、式(200)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

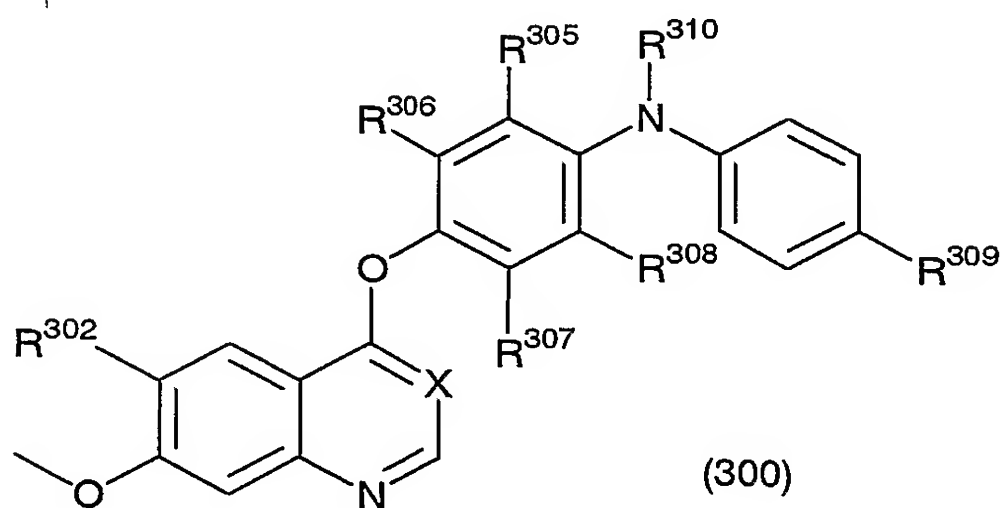
R^{203} は、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0～6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成していてもよい)を表す)を表し、

R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、および R^{208} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、および R^{208} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{209} は、 C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表し、 R^{210} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

本発明による化合物の好ましい例としては、式(300)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

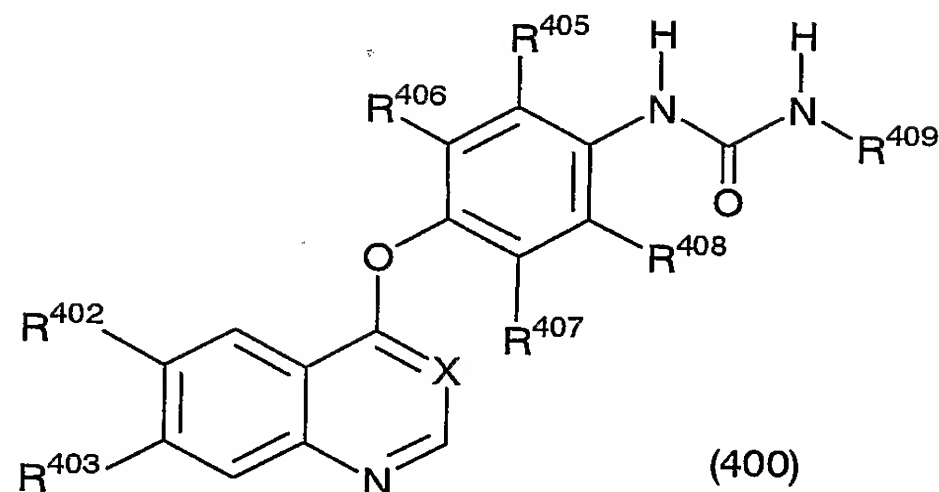
Xは、CHまたはNを表し、

R^{302} は、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0～6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、および R^{308} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、および R^{308} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{309} は、 C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表し、 R^{310} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

本発明による化合物の好ましい例としては、式(400)の化合物が挙げられる。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R^{402} および R^{403} は、同一または異なっているいてもよく、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0~6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されているいてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または水酸基により置換されているいてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基(この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素

環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 、および R^{408} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{405} 、 R^{406} 、 R^{407} 、および R^{408} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{409} は、 t -ブチル基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す)

R^{402} および R^{403} は、好ましくは、いずれか一方が非置換アルコキシ基を表し、他方が非置換アルコキシ基以外の基を表す。

本発明による化合物の好ましい例としては、実施例に記載される化合物が挙げられる。

本発明による化合物の特に好ましい化合物としては、実施例に記載される化合物37、59、70、71、79、81、および102が挙げられる。

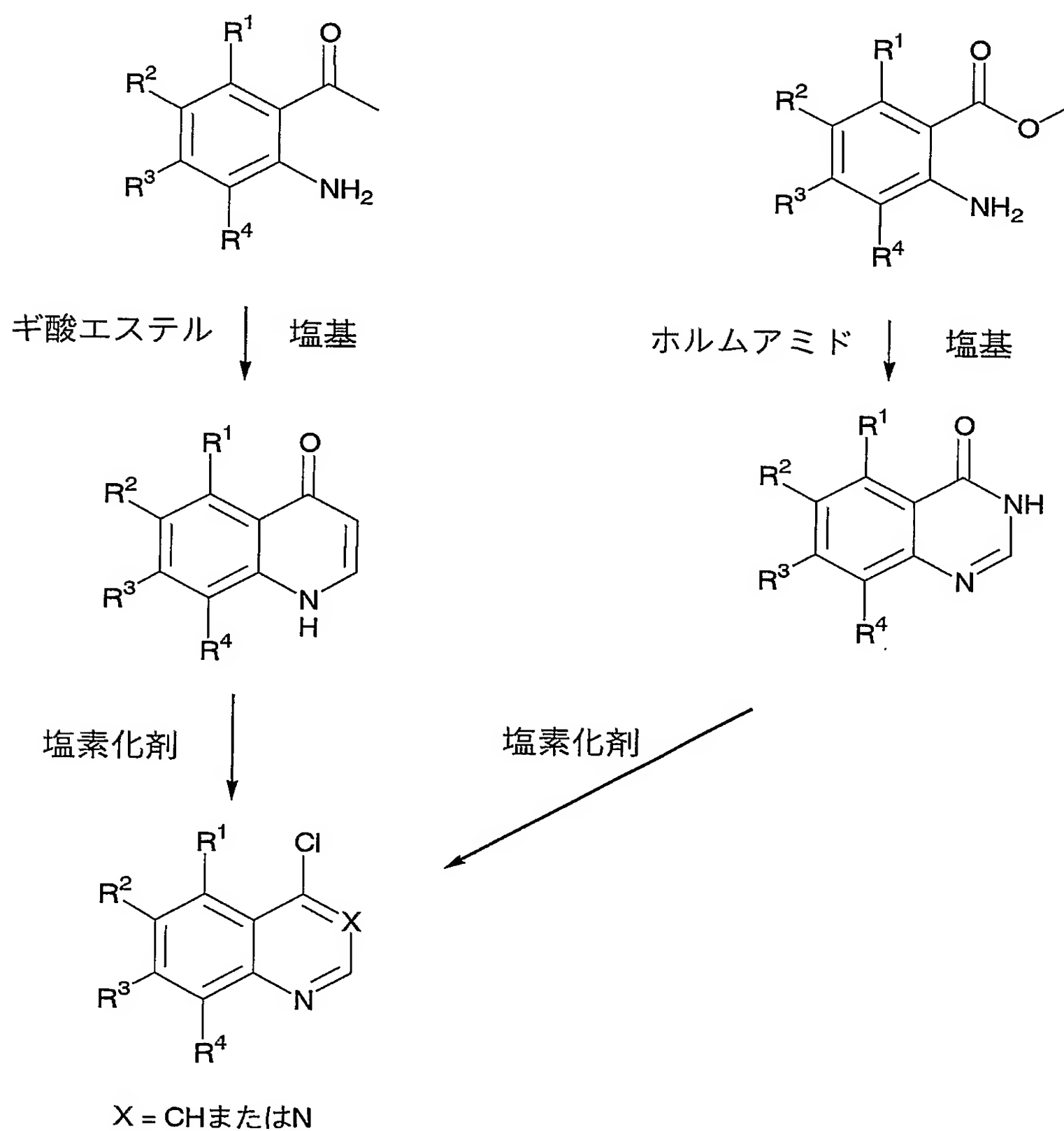
本発明による化合物はその薬学上許容される塩とすることができる。好ましい例としては、ナトリウム塩、カリウム塩またはカルシウム塩のようなアルカリ金属またはアルカリ土類金属塩、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩、などの無機酸塩、メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、*p*-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マレイン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、乳酸塩、アスコルビン酸塩のような有機酸塩、および、グリシン酸塩、フェニルアラニン酸塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩などが挙げられる。

本発明による化合物は溶媒和物とすることができる。このような溶媒和物としては、水和物、アルコール和物（例えば、メタノール和物、エタノール和物）、およびエーテル和物（例えば、ジエチルエーテル和物）が挙げられる。

化合物の製造

本発明の化合物は、例えば、スキーム 1 からスキーム 14 にしたがって製造できる。本発明による化合物の合成に必要な出発物質は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。なお、スキーム中の $R^1 \sim R^{10}$ は式 (I) において定義された内容と同義である。

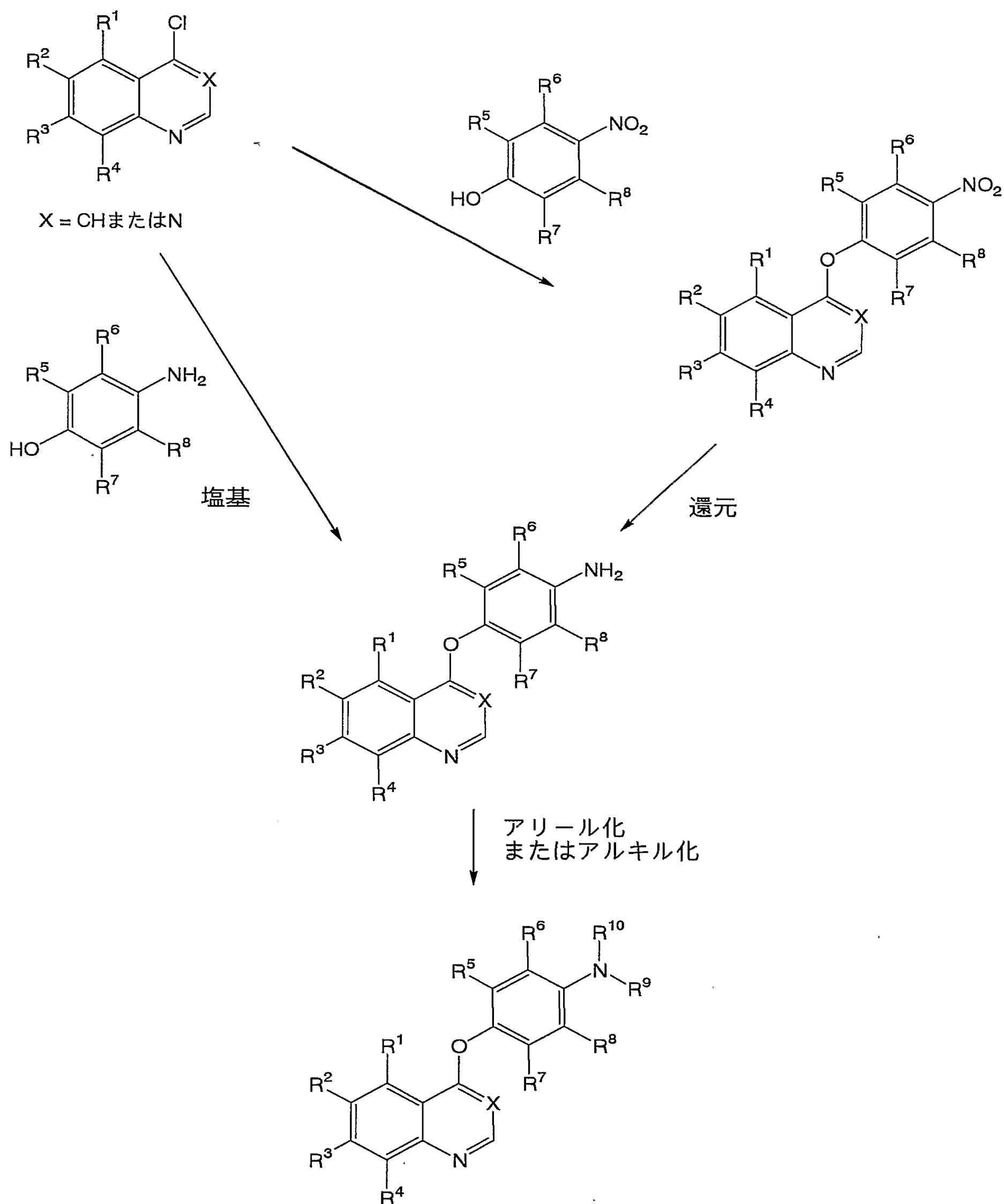
スキーム 1



4-クロロキノリン誘導体は例えば、Org.Synth.Col.Vol.3,272(1955),Acta Chim. Hung.,112,241(1983)、または、W098/47873などに記載されるような慣用的手段によって合成することができる。スキーム1に4-クロロキノリン誘導体の合成例を示した。2-アミノアセトフェノン誘導体を適当な溶媒（例えば、テトラヒドロフラン）中においてギ酸エステル（例えばギ酸エチルエステル）と塩基（例えばナトリウムメトキシド）の存在下で反応させると、キノロン誘導体を得られる。キノロン誘導体を塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）の存在下で反応させると4-クロロキノリン誘導体を得られる。

また、4-クロロキナゾリン誘導体は、例えば以下のように得ることができる。2-アミノ安息香酸エステル誘導体を適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミドとメタノールの混合溶媒）中においてホルムアミドと塩基（例えばナトリウムメトキシド）の存在下で反応させると、キナゾロン誘導体を得られる。キナゾロン誘導体を塩素化剤（例えばオキシ塩化リン）の存在下で反応させると4-クロロキナゾリン誘導体を得られる。

17

スキーム 2

適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体

に対し 4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと 4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。

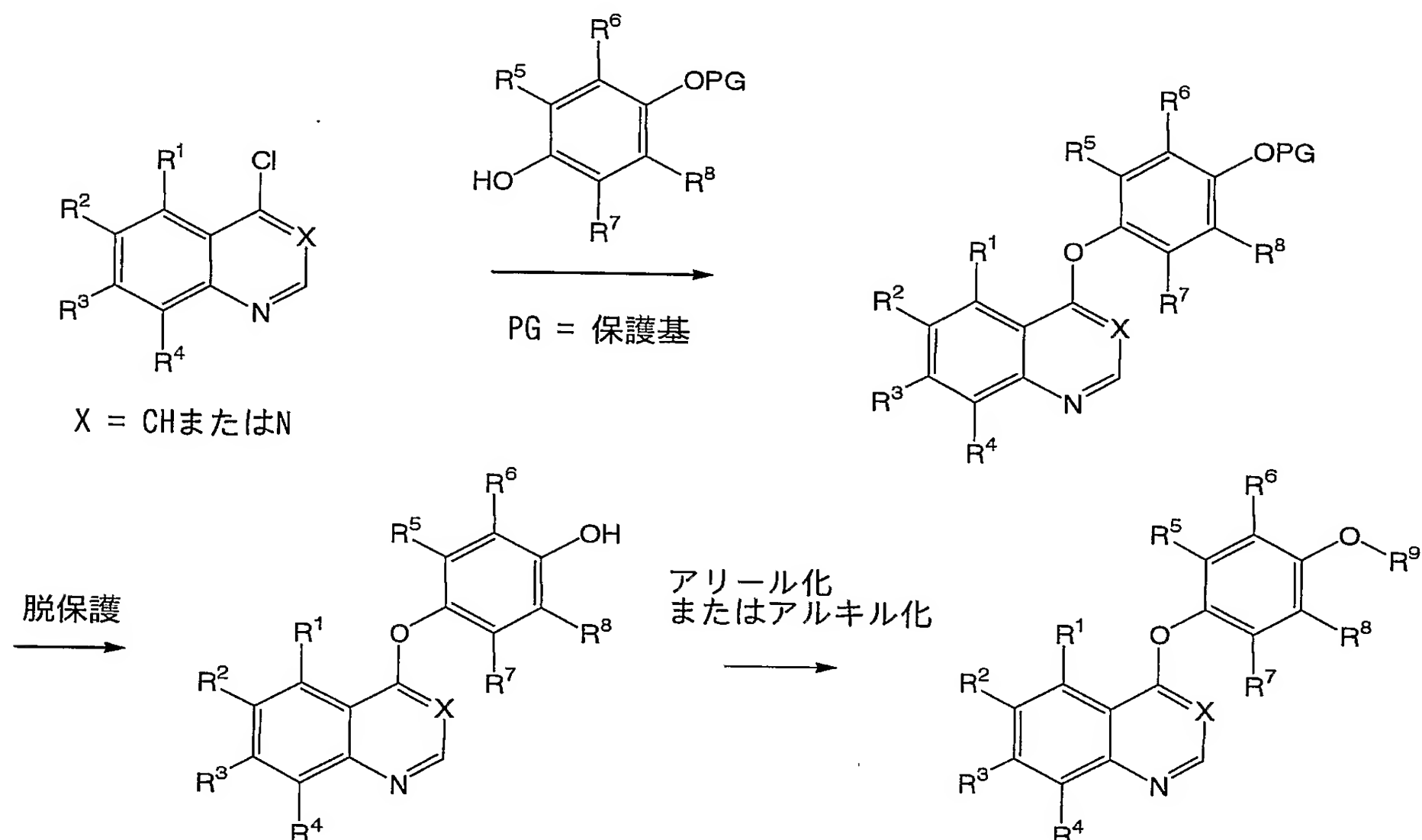
あるいはまた、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中において塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると 4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-(アミノフェノキシ)キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒（例えば、エチルメチルケトン）に溶解した 4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒（例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド）の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。

4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体のアニリノ基を適当な条件でアリール化（例えば、クロロホルム-トリエチルアミン混合溶媒中で酢酸銅（II）存在下アリールホウ酸誘導体と反応させる）もしくはアルキル化（例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中、ケトン誘導体と縮合した後で、酢酸ホウ素化水素ナトリウムと反応させる）させると対応するアニリン誘導体を得られる。

また、6,7-ジメトキシ-4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当なルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム）の存在下、加熱還流することにより 6 位または 7 位のいずれかが水酸基であるキノリン誘導体または相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。導入された水酸基に所望の置換基を導入することにより、あるいは水酸基を保護基により保護することにより、6 位または 7 位に特定の置換基が導入された 4-(ニトロフェノキシ)キノリン誘導体または

相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。水酸基の保護は、未精製の固体を、N，N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ベンジルクロリドを作用させた後、分離精製することにより行うことができる。

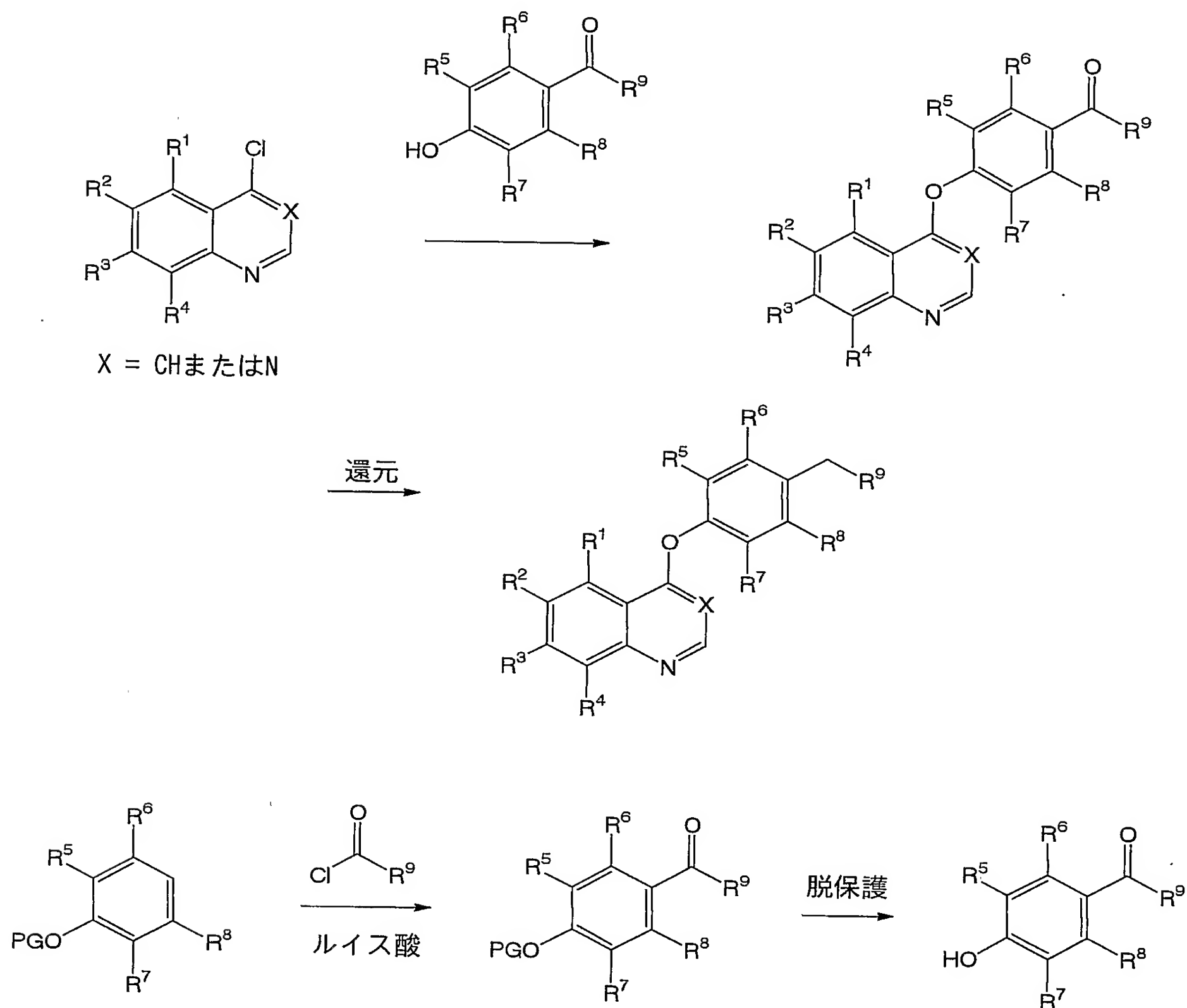
スキーム 3



適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、フェノール誘導体に対し 4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-フェノキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、4-（ヒドロキシフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得る。4-（ヒドロキシフェノキシ）キノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体のヒドロキシ基を適当な条件でアリール化（例えば、クロロホルム-トリエチルアミン混合溶媒中で酢酸銅（II）存在下アリールホウ酸誘導体と反応させる）もしくはアルキル

化（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、アルキルハライドと反応させる）させると対応するエーテル誘導体を得られる。

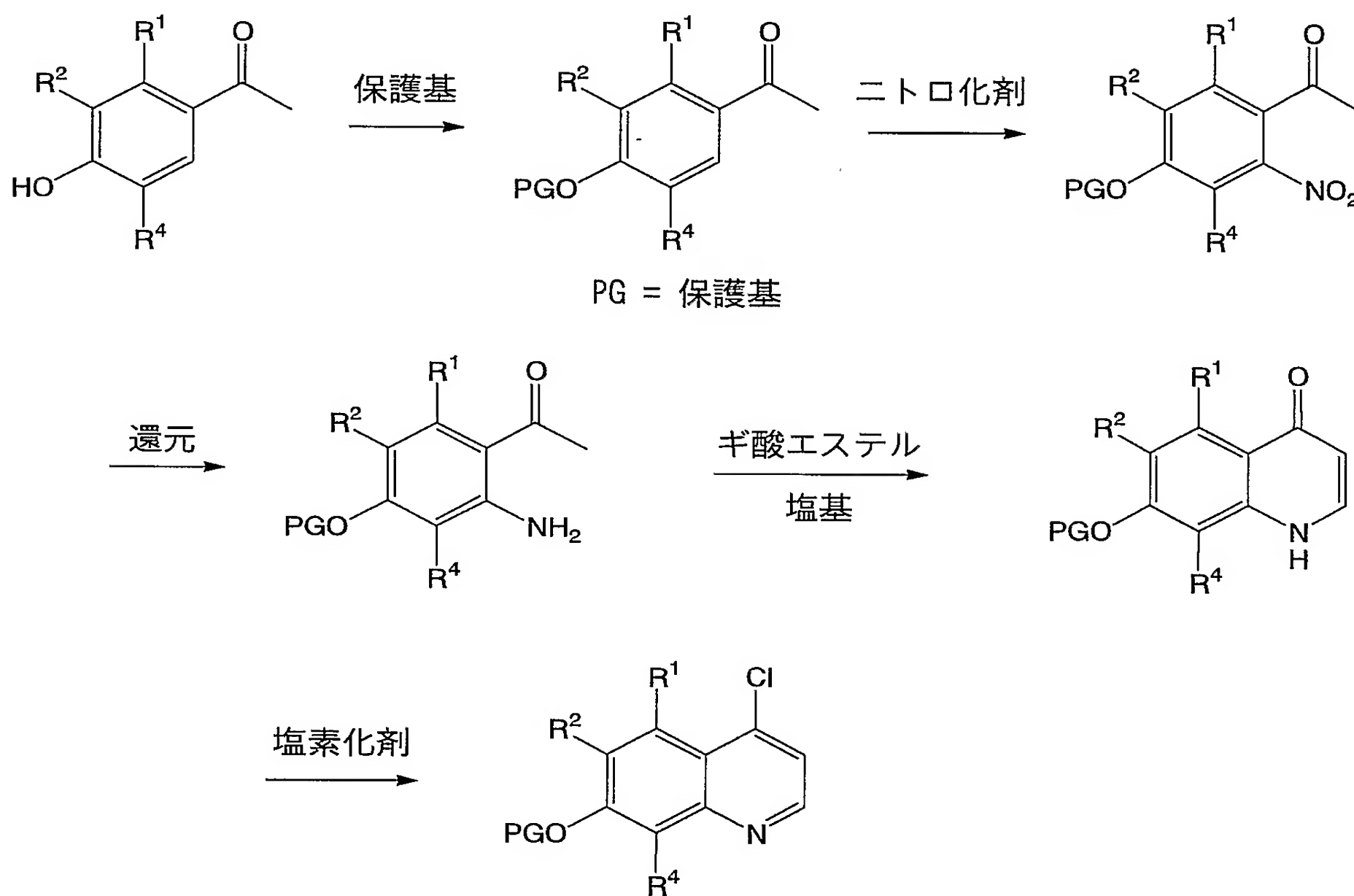
スキーム 4



適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、アシルフェノール誘導体に対し4－クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると、対応するケトン誘導体を得られる。このケトン誘導体のカルボニル基を適当な条件で還元し、対応するメチレン誘導体を得る。アシルフェノール誘導体は市販されているか、または常法によって容易に製造できる。例えば、水酸基が保

護されたフェノール誘導体に適当な溶媒（例えば、ニトロメタン）中で、ルイス酸（例えば、イッテリビウム（III）トリフラート）の存在下酸クロリド誘導体を反応させると、アシル基を有するフェノール誘導体を得られ、さらに水酸基の保護を適当な条件で外すことによって、対応するアシルフェノール誘導体を得られる。

スキーム 5

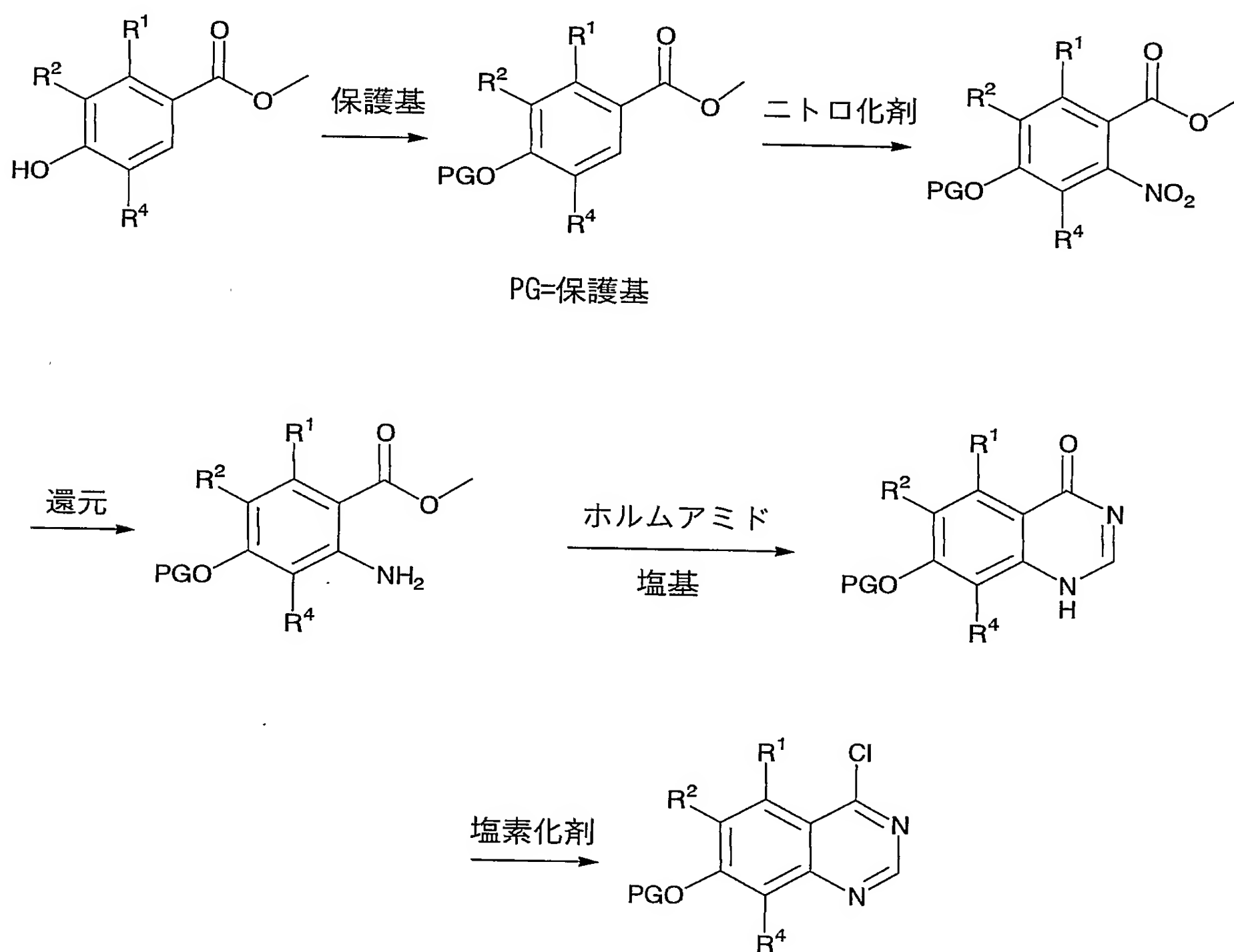


キノリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム5に従って製造できる。市販の4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様にして行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ギ酸エステルを作用させてキノロン環を形成させる。次い

で塩素化剤を作用させることにより 4-クロロキノリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。

キノリン環の 6 位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、4'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体の代わりに 3'-ヒドロキシアセトフェノン誘導体を用いることにより製造できる。

スキーム 6

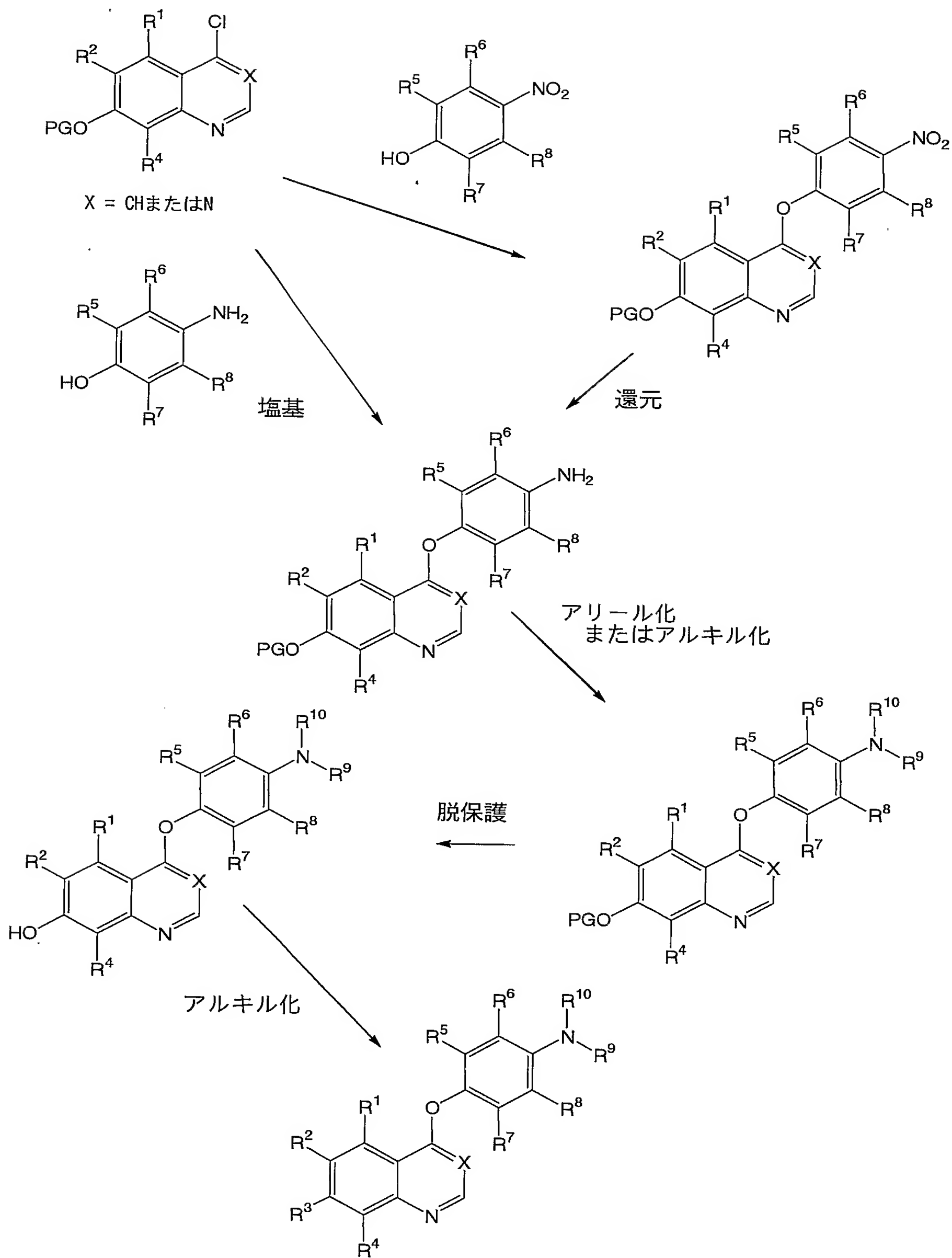


キナゾリン環の7位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、例えば、スキーム6に従って製造できる。市販の4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の水酸基を適当な置換基（例えば、ベンジル基）で保護した後、ニトロ化剤（例えば、発煙硝酸-酢酸）を作用させることによりニトロ基を導入できる。ここからは、スキーム1と同様にして行なう。すなわち、ニトロ基を還元しアミノ基とした後、塩基の存在下、ホルムアミドを作用させてキナゾロン環を形成させる。次いで塩素化剤を作用させることにより4-クロロキナゾリン誘導体を製造できる。この塩素化反応においては、塩素化剤としてオキシ塩化リンを用いる場合、塩基（例えば、N、N-ジイソプロピルエチルアミン）を添加することによって更に収率の向上が可能である。

キナゾリン環の6位に特定の置換基を有する誘導体を合成する為の中間体は、4'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体の代わりに3'-ヒドロキシ安息香酸エステル誘導体を用いることにより製造できる。

24

スキーム 7

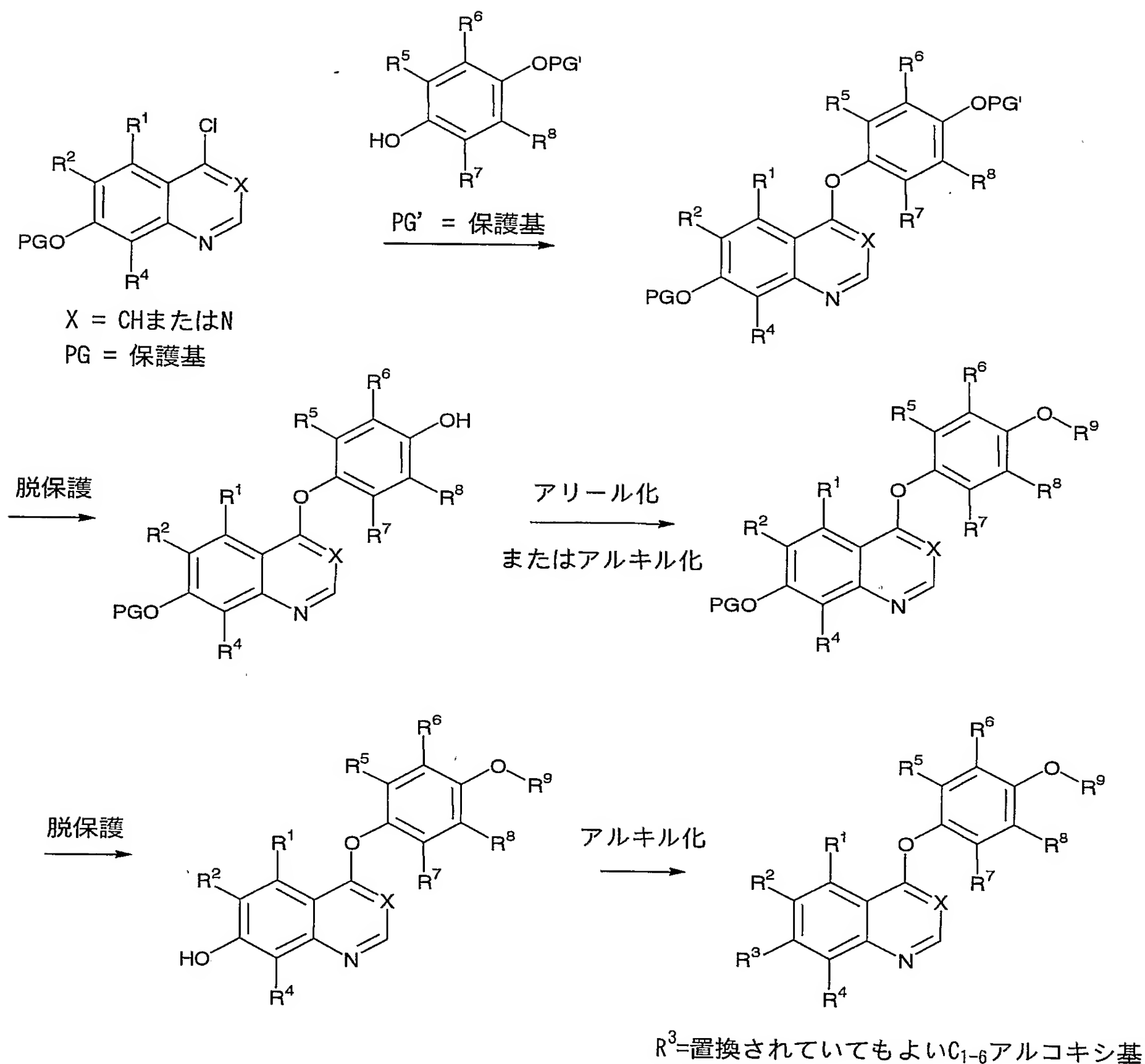
 R^3 =置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基

キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するアニリン誘導体は、例えば、スキーム7に従って製造できる。すなわち、スキーム5もしくはスキーム6で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、ニトロフェノール誘導体と反応させ、4-（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド）中、触媒（例えば、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素）の存在下、水素雰囲気下において反応をおこなうと4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。ニトロ基は亜鉛、鉄などによっても還元することが可能である。あるいはまた、アミノフェノール誘導体に対し、適当な溶媒（例えば、ジメチルスルホキシド）中において塩基（例えば、水素化ナトリウム）の存在下、4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得られる。4-（アミノフェノキシ）キナゾリン誘導体は、アミノフェノール誘導体を水酸化ナトリウム水溶液に溶解し、適当な有機溶媒（例えば、エチルメチルケトン）に溶解した4-クロロキナゾリン誘導体と相関移動触媒（例えば、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド）の存在下、または触媒なしで、2相系反応をおこなうことによっても製造できる。4-（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体のアニリノ基を適当な条件でアリール化（例えば、クロロホルム-トリエチルアミン混合溶媒中で酢酸銅（II）存在下アリールホウ酸誘導体と反応させる）もしくはアルキル化（例えば、N，N-ジメチルホルムアミド中、ケトン誘導体と縮合した後で、酢酸ホウ素化水素ナトリウムと反応させる）させると対応する、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたアニリン誘導体を得られる。このアニリン誘導体の水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N，N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘

導体に対して、適当な条件（例えば、N，N－ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキルと反応させる）でアルキル化反応を行なうと、キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するアニリン誘導体を得られる。

なお、スキーム7にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム18に従って合成することができる。

スキーム 8

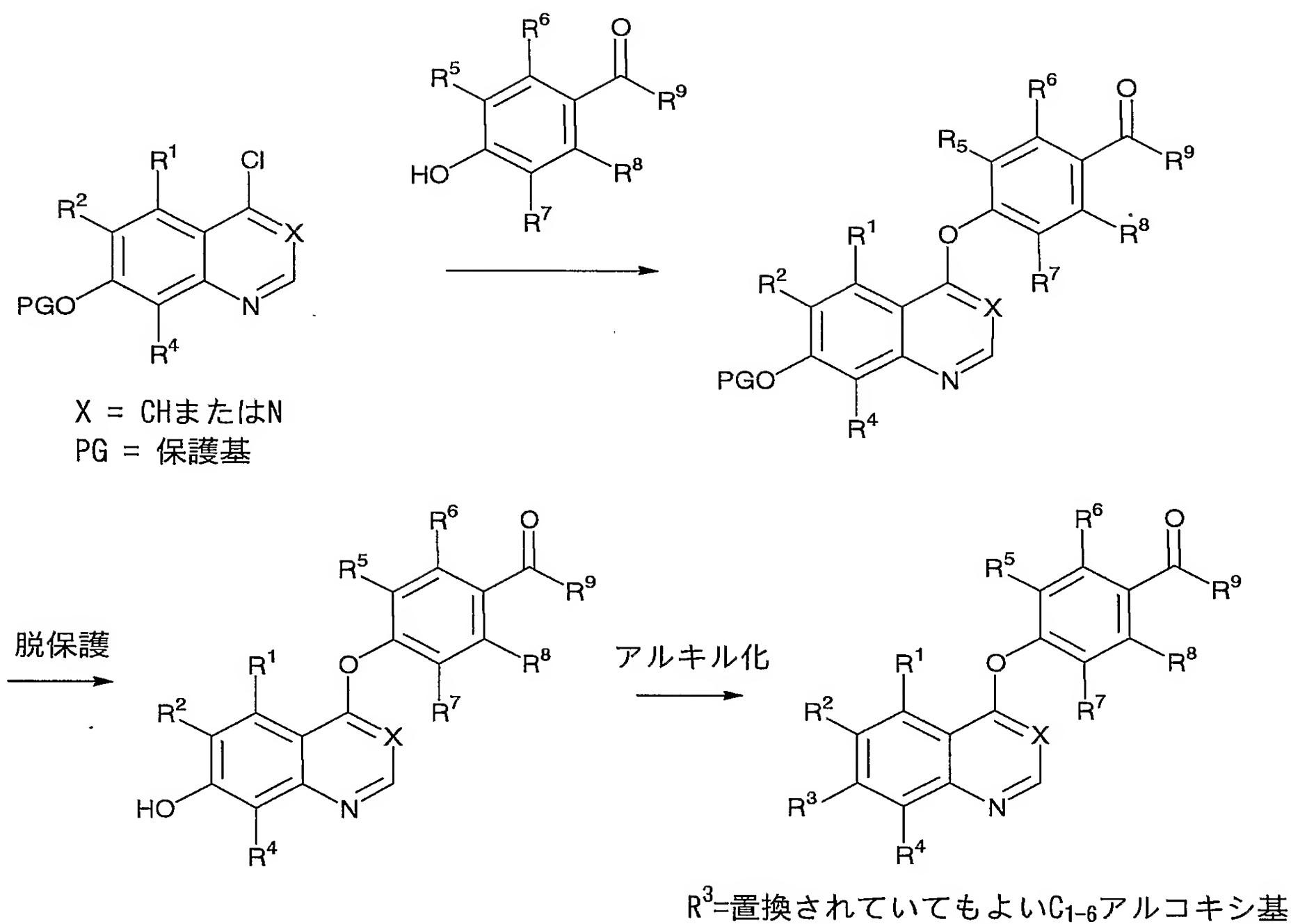


キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するエーテル誘導体は、例えば、スキーム8に従って製造できる。すなわち、スキーム5もしくはスキーム6で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、フェノール誘導体と反応させ、4-フェノキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭

素の存在下、水素雰囲気下において反応させる)で外し、4-(ヒドロキシフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得る。4-(ヒドロキシフェノキシ)キノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体のヒドロキシ基を適当な条件でアリール化(例えば、クロロホルム-トリエチルアミン混合溶媒中で酢酸銅(II)存在下アリールホウ酸誘導体と反応させる)もしくはアルキル化(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、アルキルハライドと反応させる)させると対応する、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたエーテル誘導体を得られる。このエーテル誘導体の水酸基の保護基を適当な条件(例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる)で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体に対して、適当な条件(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキルと反応させる)でアルキル化反応を行なうと、キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するエーテル誘導体を得られる。

なお、スキーム8にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム18に従って合成することができる。

スキーム 9

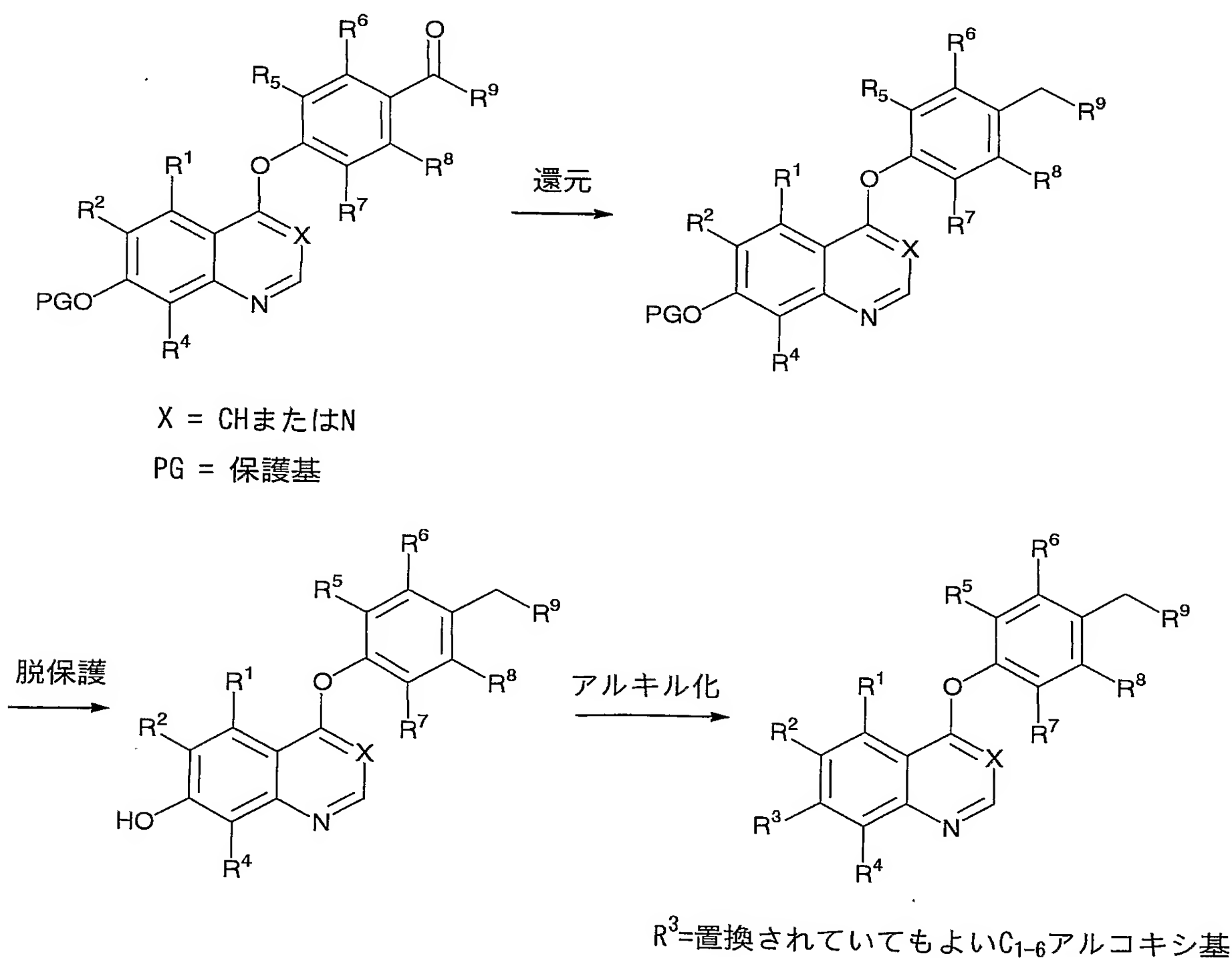


キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するケトン誘導体は、例えば、スキーム9に従って製造できる。すなわち、スキーム5もしくはスキーム6で得られた4-クロロキノリン誘導体あるいはキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、アシルフェノール誘導体と反応させると、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたケトン誘導体を得られる。このケトン誘導体の水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する7-ヒドロキシキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えば、N, N-ジメチ

ルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキルと反応させる)でアルキル化反応を行なうと、キノリンまたはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するケトン誘導体が得られる。

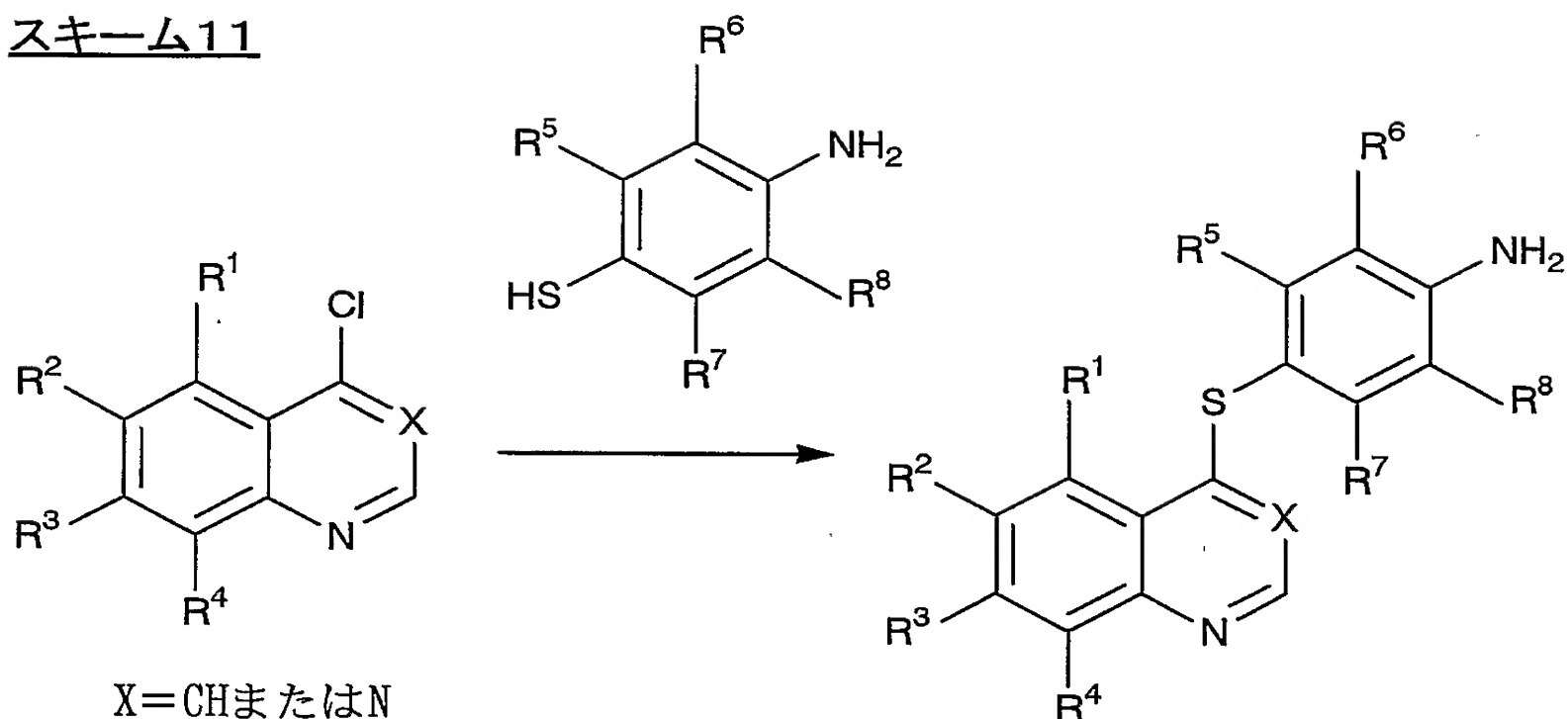
なお、スキーム9にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム18に従って合成することができる。

スキーム10

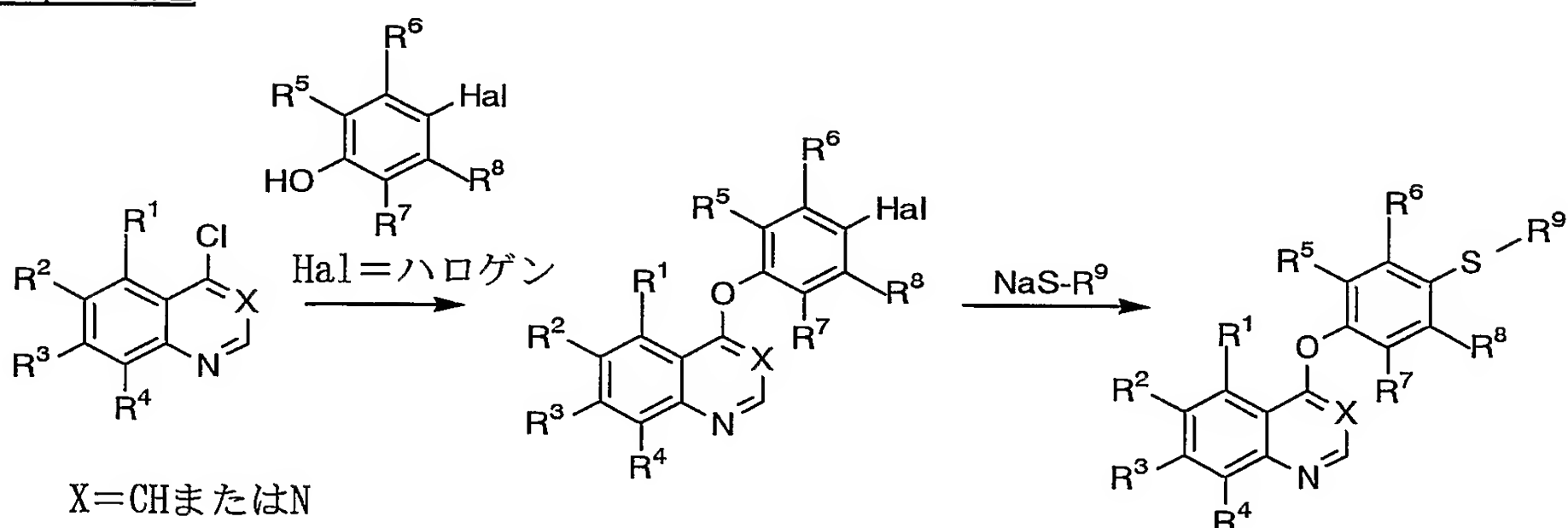


キノリンまたはキナゾリン環の 7 位に特定の置換基を有するメチレン誘導体は、例えば、スキーム 10 に従って製造できる。すなわち、スキーム 9 で得られたキノリンあるいはキナゾリンの 7 位の水酸基が保護されたケトン誘導体のカルボニル基を適当な条件で還元し、対応するメチレン誘導体を得る。このメチレン誘導体の水酸基の保護基を適当な条件（例えば、保護基がベンジル基の場合は、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素の存在下、水素雰囲気下において反応させる）で外し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する 7-ヒドロキシキナゾリン誘導体を得る。次に 7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当する 7-ヒドロキシキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えば、N, N-ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキルと反応させる）でアルキル化反応を行なうと、キノリンまたはキナゾリン環の 7 位に特定の置換基を有するメチレン誘導体を得られる。

なお、スキーム 10 にはキノリン環またはキナゾリン環の 7 位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6 位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の 6 位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する 6 位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム 18 に従って合成することができる。

スキーム11

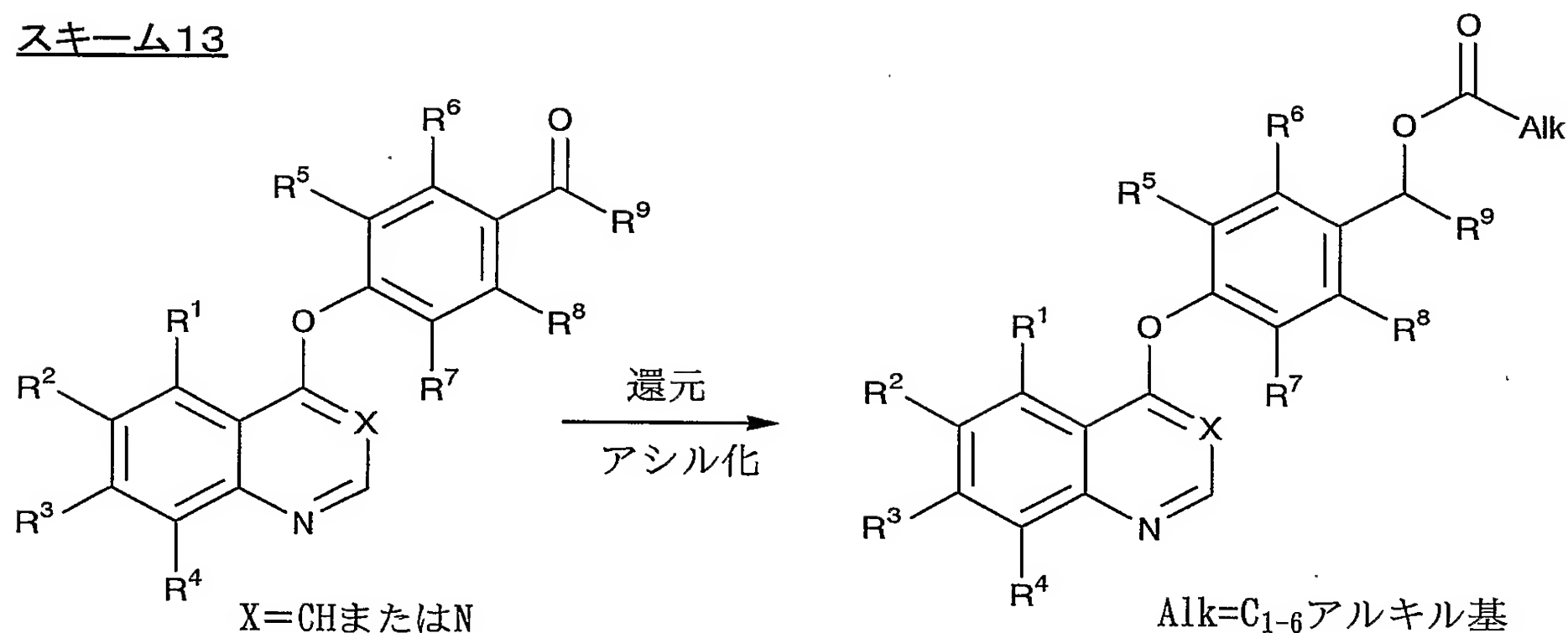
適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、アミノチオフェノール誘導体に対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させると4-（キノリルスルファニル）アニリン誘導体あるいは4-（キナゾリルスルファニル）アニリン誘導体（式（I）においてZ=Sである化合物）が得られる。

スキーム12

適当な溶媒（例えば、クロロベンゼン）中において、フェノール誘導体に対し4-クロロキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を作用させ、4-フェノキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を合成した後、適当な溶媒（例えば、エチレングリコール）中、触媒（例えば、ニッケル触媒）の

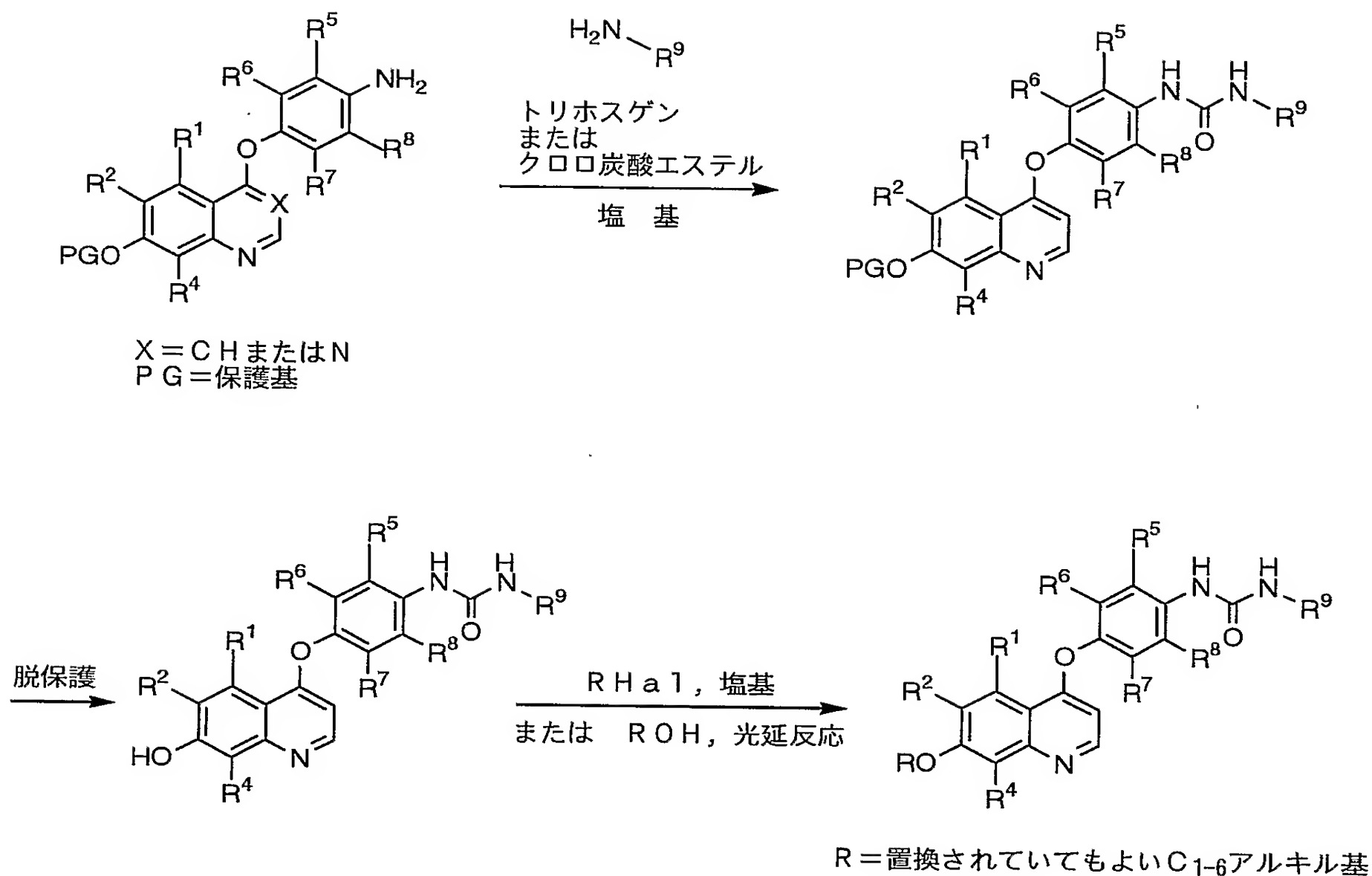
存在下 Na S-R^9 と反応をおこなうと式 (I) において $\text{Q}=\text{S}$ である化合物が得られる。

スキーム13



例えば、エタノール中で水素化ホウ素ナトリウムを作用させてアルコール誘導体とし、更に適当な溶媒中（例えば N ， N -ジメチルホルムアミド中）で塩基（例えばトリエチルアミン）の存在下、アシル化剤（例えば無水酢酸）を作用させることによりエステル誘導体（式 (I) において R^{11} または R^{12} が C_{1-6} アルキルカルボニルオキシ基である化合物）が得られる。

スキーム14



キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有するウレア誘導体は例えばスキーム14に従って合成できる。すなわち、スキーム7で得られた4-(アミノフェノキシ)キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン）の存在下、トリホスゲンあるいはクロロギ酸エステルを添加し、適当なアルキルアミンを作用させることにより、キノリンあるいはキナゾリンの7位の水酸基が保護されたウレア誘導体を得ることができる。このウレア誘導体の水酸基を適当な条件で脱保護し、7-ヒドロキシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。例えば、保護基がベンジル基の場合には、例えばN, N-ジメチルホルムアミド中、水酸化パラジウム-炭素あるいはパラジウム-炭素存在下、水素雰囲気下で反応させる。次に、7-ヒドロ

キシキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に対して、適当な条件（例えばN，N－ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ハロゲン化アルキル（R H a l）を作用させるか、あるいは、光延反応を用いて、アルキルアルコール（R O H）を作用させる）でアルキル化反応を実施することにより、キノリンあるいはキナゾリンの7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を得ることができる。

キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有する、6，7－ジメトキシ－4－（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を適当な溶媒（例えば、クロロホルム）に溶解し、適当なルイス酸（例えば、三塩化アルミニウム）の存在下、加熱還流することにより、キノリンあるいはキナゾリンの6位あるいは7位が水酸基であるキノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。この誘導体の水酸基を適当な条件で保護し、分離精製することにより、6位あるいは7位が保護された4－（ニトロフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体を得ることができる。水酸基は、例えば、ベンジル基により保護することができ、N，N－ジメチルホルムアミド中、炭酸カリウムの存在下、ベンジルクロリドを作用させることによりベンジル基を導入できる。得られた誘導体は、スキーム7に記載の方法と同様にして、4－（アミノフェノキシ）キノリン誘導体あるいは相当するキナゾリン誘導体に誘導することができる。この誘導体からスキーム14に従って、キノリン環またはキナゾリン環の6位あるいは7位に特定の置換基を有するウレア誘導体を製造することができる。

なお、スキーム14にはキノリン環またはキナゾリン環の7位に置換基を有する本発明による化合物の合成法が開示されているが、6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体を出発物質として使用することにより、キノリン環またはキナゾリン環の6位に置換基を有する本発明による化合物を合成することができる。出発化合物として使用する6位に保護基が導入されたキノリン誘導体またはキナゾリン誘導体は、例えば、後記のスキーム18およびスキーム7に従って合成することができる。

キノリン環の7位またはキナゾリン環の7位に特定の置換基を有するウレア誘

導体は更に、W O 0 0 / 4 3 3 6 6 に記載の方法を参照して合成することもできる。

化合物の用途／医薬組成物

スキルスを主とする低分化型胃癌において、B e k の過剰発現、B e k 変異体の発現などが報告されており、B e k のシグナルは癌細胞の悪性度に関係していると考えられる (Biochem. Biophys. Res. Commun. 265, 739-745, 1999、Surg Oncol. 2000 Jul;9(1):5-11.)。またb F G F はV E G F と並び血管新生の促進作用を有することも報告されており (Am J Surg. 1997 Nov;174(5):540-4. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000 May;20(5):1250-6.)、癌における血管新生と関係していると考えられる。従って、B e k の自己リン酸化を阻害することにより、ガン細胞の増殖や血管新生を抑制できる。

本発明による化合物は、in vitroにおいてヒト胃ガン細胞 (O C U M - 2 M D 3) でb F G F 非依存的に恒常的に起こっているB e k 自己リン酸化を阻害した (薬理試験例 1 参照)。

本発明における化合物はまた、in vivoにおいてヒト胃ガン細胞 (O C U M - 2 M D 3) に対して腫瘍増殖抑制作用を実際に示した (薬理試験例 2 および 3 参照)。

従って本発明による化合物は、B e k の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療および予防に有効である。

B e k の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患としては、脳腫瘍、大腸ガン、膵ガン、肺ガン、腎ガン、卵巣ガン、および前立腺ガン等の悪性腫瘍、好ましくは、固形ガン、が挙げられる。

本発明によれば、本発明による化合物を含んでなる医薬組成物が提供される。本発明による医薬組成物は、B e k の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患に用いることができる。

本発明によれば、本発明による化合物の治療上または予防上の有効量を、薬学上許容される担体とともに哺乳類に投与する工程を含んでなる、B e k の自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法が提供される。

本発明によれば、B e kの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、本発明による化合物の使用が提供される。

本発明による化合物は、経口および非経口（例えば、静脈内投与、筋肉内投与、皮下投与、直腸投与、経皮投与）のいずれかの投与経路で、ヒトおよびヒト以外の動物に投与することができる。したがって、本発明による化合物を有効成分とする医薬組成物は、投与経路に応じた適当な剤型に処方される。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散在、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、注射剤、座剤、テープ剤、軟膏剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、希釈剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えば、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。

また、上記注射剤は、必要により緩衝剤、p H調整剤、安定化剤、等張化剤、保存剤などを添加して製造することができる。

本発明による医薬組成物中、本発明による化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中0.5～50重量%、好ましくは、1～20重量%である。

投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、好ましくは、1～100mg/kgの範囲であり、これを1日1回または数回に分けて投与する。

本発明による化合物は他の医薬、たとえば抗癌剤と組み合わせて投与すること

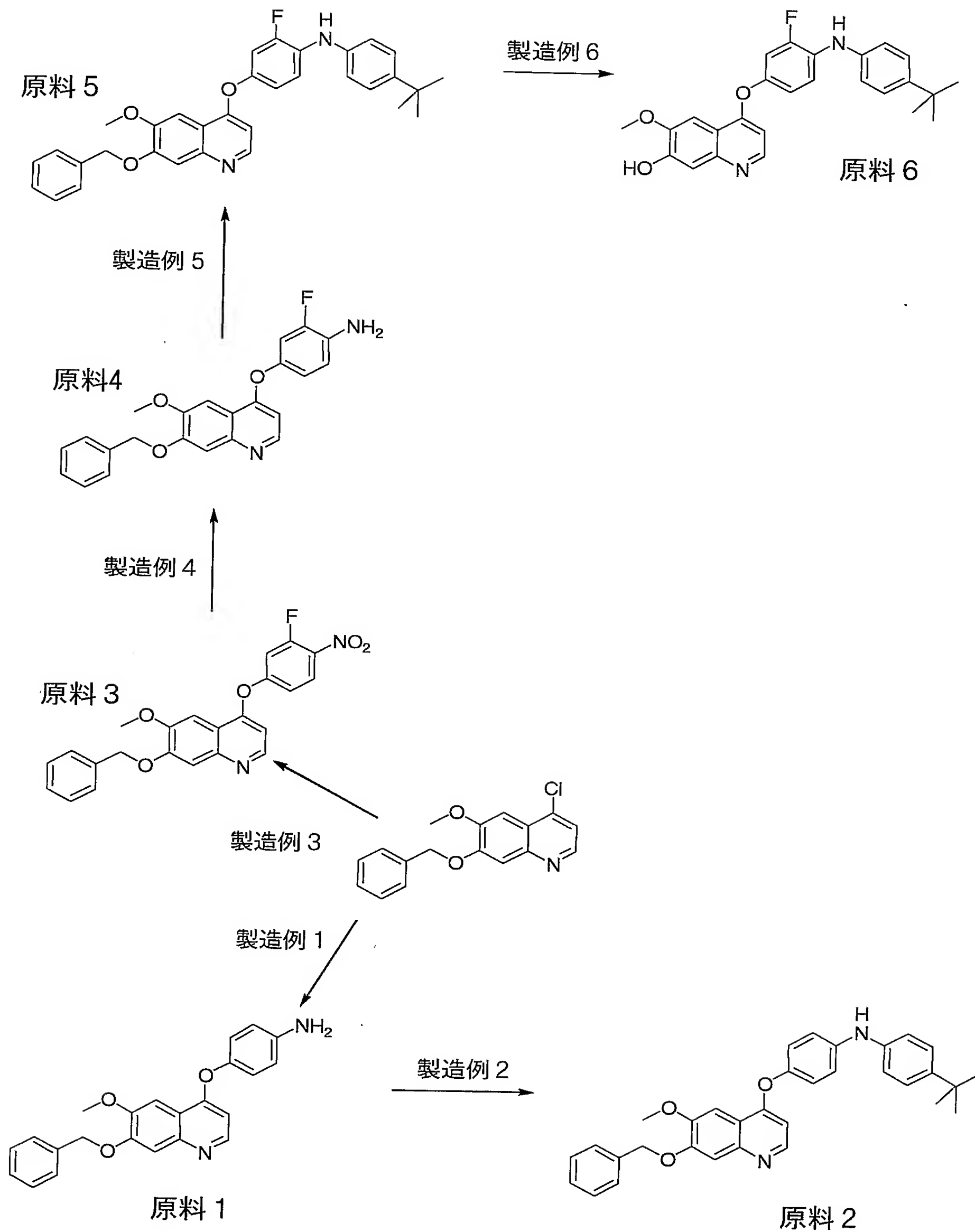
ができる。投与は、同時にあるいは経時的にすることができる。抗癌剤の種類や投与間隔等は癌の種類や患者の状態に依存して決定できる。

実 施 例

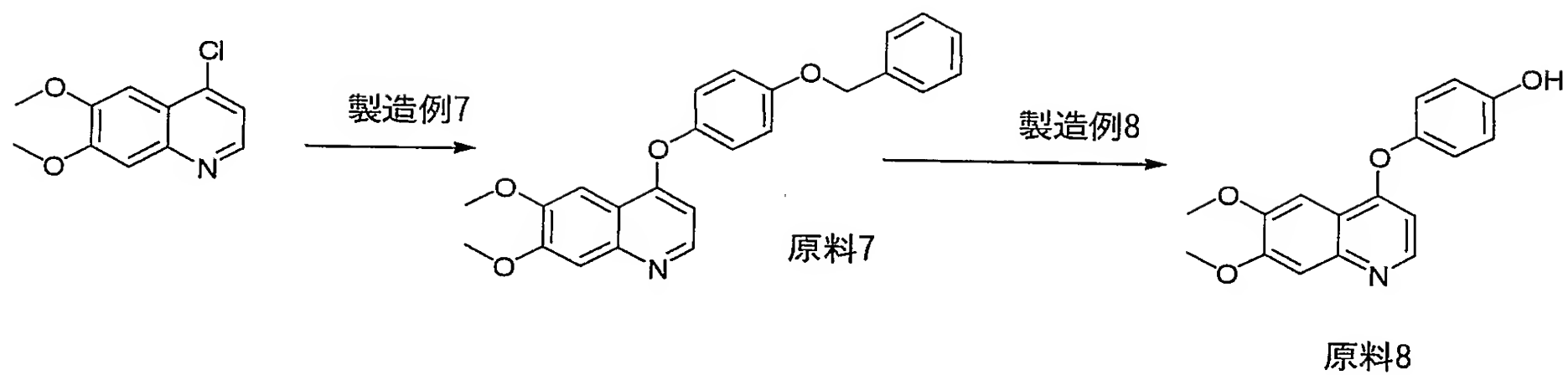
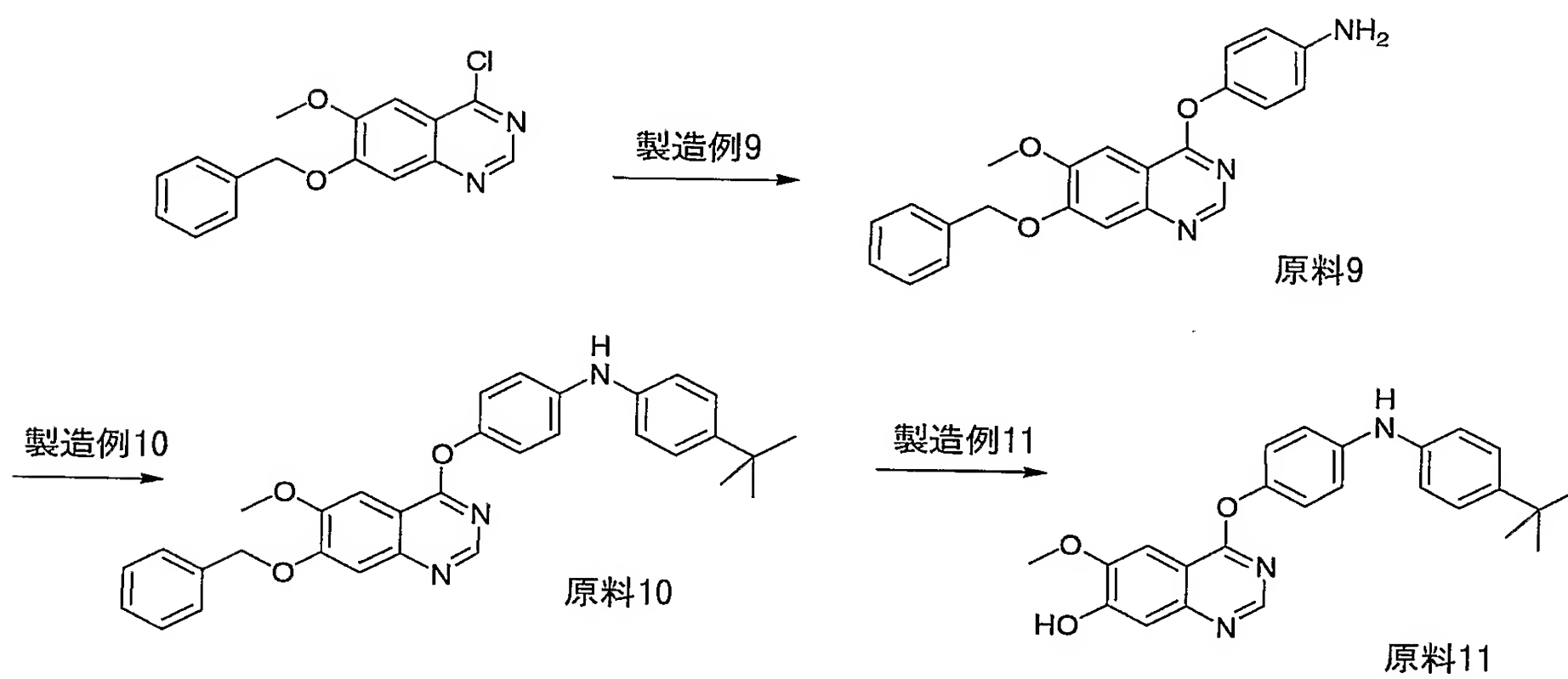
以下本発明を下記例により説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

必要な原料は、WO 97/17329、WO 98/47873、WO 00/43366、および特開平9-328782号の記載に従って製造した。これらの公報に記載されていない原料については以下に製造例として示す。

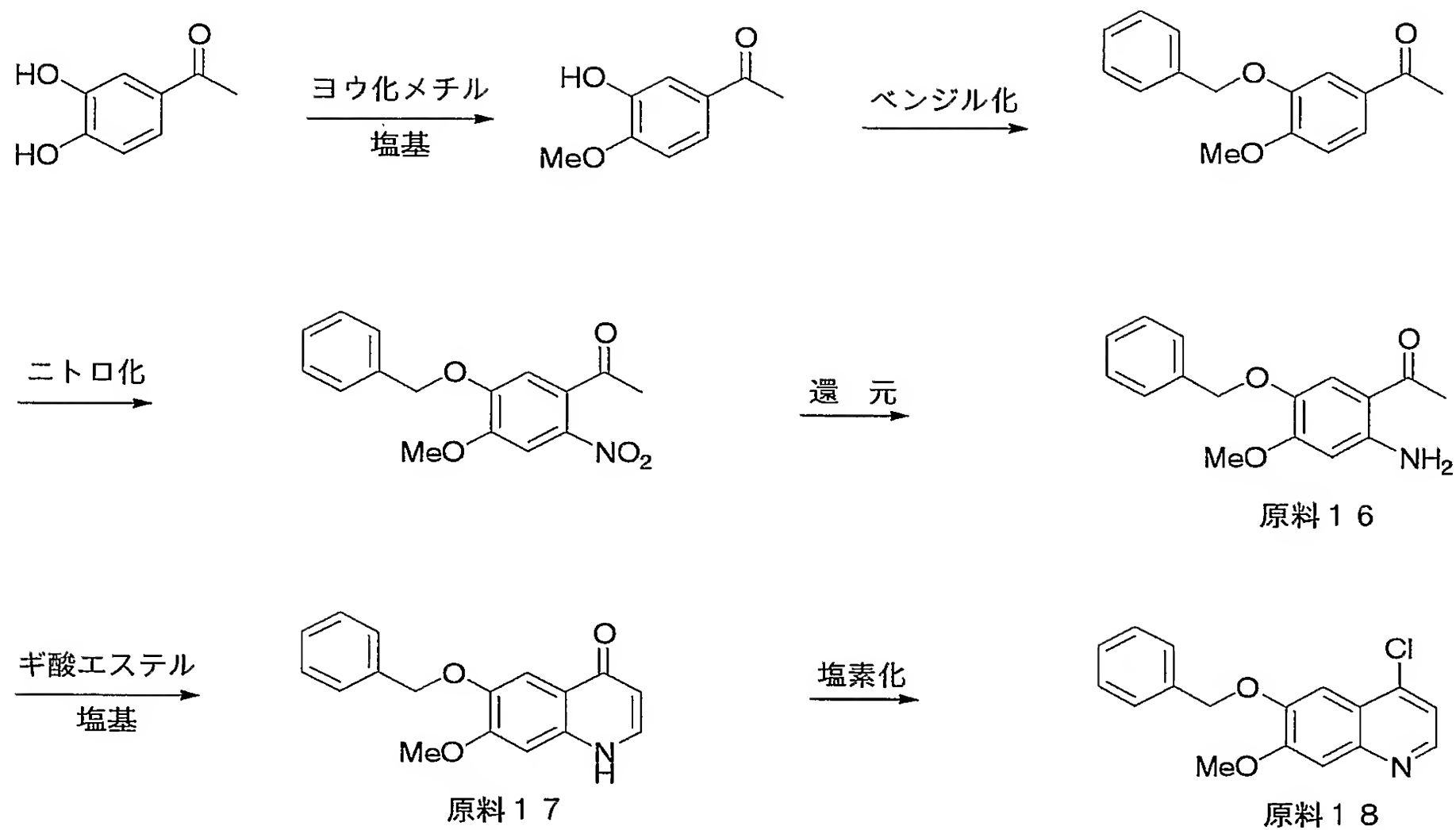
スキーム 15



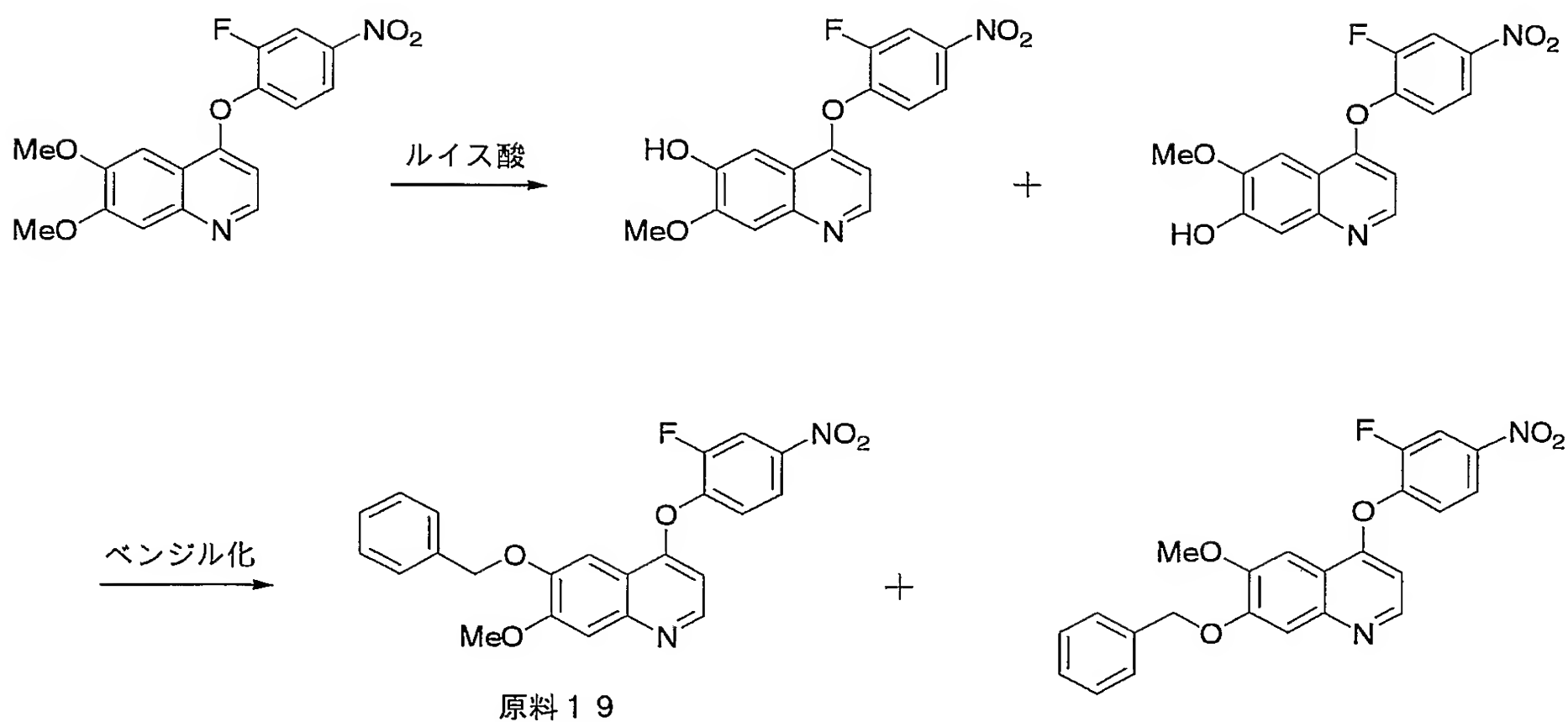
40

スキーム 16スキーム 17

スキーム 18



スキーム 19



製造例 1 (原料 1)

4-アミノフェノール (12.21 g)、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液、21.07 g) を N, N-ジメチルアセトアミド (140 ml) に溶解し室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (21.00 g)、N, N-ジメチルアセトアミド (210 ml) を加え 120°C で 22 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を 300 ml 加え室温で 4 時間攪拌した。沈殿を濾過、乾燥し、目的の化合物を 24.90 g、収率 96% で得た。

製造例 2 (原料 2)

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キノリル]オキシ}アニリン (18.60 g)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (17.8 g)、酢酸銅 (II) (22.7 g)、トリエチルアミン (50 ml) をクロロホルムに加え室温で 96 時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を 7.89 g、収率 31% で得た。

製造例 3 (原料 3)

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキノリン (9.00 g)、3-フルオロ-4-ニトロフェノール (5.66 g) をクロロベンゼン (60 ml) に加え 120°C で 21 時間攪拌した。反応液にクロロホルム (100 ml)、水酸化ナトリウム水溶液 (水酸化ナトリウム 2.4 g を水 100 ml に溶解) を加え室温で一晩攪拌した。有機層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをヘキサン/酢酸エチル (1/1) で洗浄、濾過、乾燥し目的とする化合物を 10.39 g、収率 82% で得た。

製造例 4 (原料 4)

7-(ベンジルオキシ)-4-(3-フルオロ-4-ニトロフェノキシ)-6-メトキシキノリン (4.11 g)、塩化アンモニウム (2.62 g)、および

亜鉛（12.80 g）をメタノール（80 ml）に加え、100℃で3時間攪拌した。反応液をろ過し、濾液を濃縮した。得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え室温で一晩攪拌した。溶液にクロロホルムを加え抽出操作を行い、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去し目的とする化合物を1.80 g、収率47%で得た。

製造例 5（原料 5）

4- { [7-（ベンジルオキシ）-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ } -2-フルオロアニリン（1.78 g）、4-tert-ブチルフェニルボロン酸（1.62 g）、酢酸銅（II）（2.07 g）、トリエチルアミン（6 ml）をクロロホルム（100 ml）に加え室温で一晩攪拌した。更に4-tert-ブチルボロン酸（0.81 g）、酢酸銅（II）（1.03 g）を加え室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を1.94 g、収率82%で得た。

製造例 6（原料 6）

N-（4- { [7-（ベンジルオキシ）-6-メトキシ-4-キノリル] オキシ } -2-フルオロフェニル）-N- [4-（tert-ブチル）フェニル] アミン（1.94 g）、メタンスルホン酸（1 ml）をトリフルオロ酢酸（20 ml）に加え1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去し、得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を1.28 g、収率80%で得た。

製造例 7（原料 7）

6, 7-ジメトキシ-4-クロロキノリン（4.00 g）、4-ベンジルオキシフェノール（7.15 g）をクロロベンゼン（4 ml）に加え一晩加熱還流した。反応液にクロロホルム、水酸化ナトリウム水溶液を加え室温で攪拌した。有機層をクロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液

で洗浄した。クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをヘキサン／アセトン／ジクロロメタンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を4.04 g、収率58%で得た。

製造例 8 (原料 8)

4-[4-(ベンジルオキシ)フェノキシ]-6,7-ジメトキシキノリン(3.00 g)、水酸化パラジウム(600 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(150 ml)に加え水素雰囲気下60℃で一晩攪拌した。反応液をセライト濾過し、減圧下溶媒を留去した。得られたクルードをメタノールで洗浄、濾過、乾燥し目的とする化合物を定量的に得た。

製造例 9 (原料 9)

7-(ベンジルオキシ)-4-クロロ-6-メトキシキナゾリン(500 mg)、テトラ-n-ブチルアンモニウムクロリド(230 mg)をエチルメチルケトン(20 ml)に加えた(溶液A)。4-アミノフェノール(270 mg)、水酸化ナトリウム(99 mg)を水(10 ml)に加えた(溶液B)。溶液Aと溶液Bを混合し2時間加熱還流した。減圧下エチルメチルケトンを留去し、クルードをクロロホルムで抽出した。クロロホルム層を飽和炭酸ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を定量的に得た。

製造例 10 (原料 10)

4-{[7-(ベンジルオキシ)-6-メトキシ-4-キナゾリニル]オキシ}アニリン(620 mg)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸(530 mg)、酢酸銅(II)(660 mg)、トリエチルアミン(2 ml)をクロロホルム(30 ml)に加え室温で一晩攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を0.45 g、収率54%で得た。

製造例 1 1 (原料 1 1)

N- (4- { [7- (ベンジルオキシ) -6-メトキシ-4-キナゾリニル] オキシ} フェニル) -N- [4- (t e r t -ブチル) フェニル] アミン (0. 45 g)、メタンスルホン酸 (0. 5 ml) をトリフルオロ酢酸 (10 ml) に加え1時間加熱還流した。反応液の溶媒を減圧下留去し、得られたクルードに飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで抽出した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去して得られたクルードをクロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を0. 20 g、収率54%で得た。

製造例 1 2 : 2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン
(原料 1 6) の製造

3', 4'-ジヒドロキシアセトフェノン (20. 1 g) をN, N-ジメチルホルムアミド (320 ml) に溶解し、炭酸リチウム (24. 4 g) およびヨウ化メチル (20. 5 ml) を加え、55℃で一晩攪拌した。反応液を氷冷し、10% 塩酸水溶液を加え酸性にした。クロロホルムを加え、2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。生成した固体をN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) に溶解し、炭酸カリウム (21. 8 g)、テトラブチルアンモニウムヨウダイド (4. 8 g) およびベンジルブロミド (18. 9 ml) を加え、100℃で1時間攪拌した。水を加え、クロロホルムで2回抽出した。飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体を酢酸 (95 ml) に溶解し、氷冷下発煙硝酸 (13. 6 ml) を少しずつ加え、室温で3時間攪拌した。氷冷下、10%水酸化ナトリウム水溶液を加え中和した。クロロホルムを加え生成した固体を溶解した。反応液をクロロホルムで2回抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた固体にエタノールを加え、100℃に加熱し溶解した。水 (20 ml)、アンモニウムクロリド (21. 1 g) および亜鉛粉末 (112 g) を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液を熱いうちにろ過し、クロロホルム-メタノール混合液で洗浄した。母液を濃縮し、得られた残渣に酢酸エチルおよび10%水酸化ナトリウムを加え激しく攪拌した後、不溶物をろ過した。母

液を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濃縮乾燥した。得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル／ジクロロメタンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を13.1 g、収率37%（4工程）で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 2.39 (s, 3H), 3.89 (s, 3H), 5.05 (s, 2H), 6.25 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.29–7.45 (m, 5H)

製造例 13 : 6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノロン（原料 17）の製造

2-アミノ-5-ベンジルオキシ-4-メトキシアセトフェノン（13.1 g）、テトラヒドロフラン（無水）200 ml、ナトリウムメトキシド 5 eq（13.1 g）を加え、室温で30分間攪拌した。ギ酸エチルエステル 5 eq（19.4 ml）を加え、さらに室温で1時間攪拌した。水を加え、室温で1時間攪拌した後、減圧下で濃縮した。10%塩酸水を加え、液性を弱酸性にして、クロロホルムを加え、抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を11.5 g、収率85%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 3.97 (s, 3H)、5.19 (s, 2H)、6.28 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)、7.02 (s, 1H)、7.29–7.41 (m, 3H)、7.47–7.51 (m, 2H)、7.71 (s, 1H)、7.86 (d, $J=7.3$ Hz, 1H)

製造例 14 : 6-ベンジルオキシ-4-クロロ-7-メトキシキノリン（原料 18）の製造

6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノロン（2.4 g）、ジイソプロピルアミン 5 eq（7.4 ml）、オキシ塩化リン 2.5 eq（2.0 ml）を加え、110°Cで1時間攪拌した。減圧下で濃縮した後、クロロホルム、氷水を加えた。28%アンモニア水を加え、液性を弱アルカリ性にして、クロロホルム抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜

去した。クルードをクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.6 g、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 4.04 (s, 3H)、5.32 (s, 2H)、7.32–7.44 (m, 4H)、7.45 (s, 1H)、7.49 (s, 1H)、7.51–7.55 (m, 2H)、8.57 (d, $J=4.9$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 300 ($M+1$)

製造例 15 : 4-[(6-ベンジルオキシ-7-メトキシ-4-キノリル) オキシ]-3-フロロニトロベンゼン (原料 19) の製造

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ]-3-フロロニトロベンゼン (4.3 g) をクロロホルム (200 ml) に溶解し、塩化アルミニウム (10 g) を加え、2時間加熱還流した。溶媒留去後注意深く水 (200 ml) を加え、析出する粗結晶 (6.5 g) をろ取した。この粗結晶をジメチルホルムアミド (150 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (9.0 g) および塩化ベンジル (4.5 g) を加え、5時間室温にて攪拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、 n -ヘキサン：酢酸エチル (1 : 4) 画分より表題の化合物を1.4 g、収率27%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 4.04 (s, 3H), 5.26 (s, 2H), 6.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.15–7.47 (m, 6H), 7.33 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 8.02–8.05 (m, 1H), 8.13–8.16 (m, 1H), 8.57 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

化合物 5 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

4-[(6, 7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] アニリン (689 mg) (出発原料A)、4-tert-ブチルフェニルボロン酸 (450 mg) (出発原料B) をジクロロメタン (50 ml)、トリエチルアミン (0.7 ml) の混液

に溶解し、そこへ酢酸銅 (I I) (450 mg) を加え、16 時間室温にて攪拌した。ろ過後濃縮し得られたクルードをシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し目的とする化合物を 500 mg、収率 50% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.24 (s, 9H), 4.13 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 5.75 (br s, 1H), 6.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.96–7.06 (m, 6H), 7.22–7.26 (m, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (m/z) : 429 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 20 : (4-tert-ブチルフェニル) – [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル] – メチルアミン

[4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル]メチルアミン (100 mg) をクロロホルム (10 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml)、4-tert-ブチルフェニルボラン酸 (100 mg)、酢酸銅 (I I) (50 mg) を加え、室温で三日間攪拌した。不溶物をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 21 mg、収率 15% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.49 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.02 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 6.50 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 3.34 (s, 3H), 1.33 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 21 : 4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] – 6-メトキシキノリン-7-オール

[4-(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル] (4-tert-ブチルフェニル)アミン (原料 2) (400 mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (2 m

1)、20%水酸化パラジウム(0.58 g)を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物をろ過後、溶媒を減圧下留去した。クルードに水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を205 mg、収率62%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.49 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=9.3$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.68 (s, 1H), 4.08 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 415 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 22 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[7-(2-クロロエトキシ) - 6-メトキシキノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-オール (化合物 21) (60 mg) (出発原料 A) を N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (200 mg)、1-ブロモ-2-クロロエチレン (0.1 ml) (出発原料 B) を加え、室温で8時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クルードをメタノール洗浄することにより精製し、表題の化合物を22 mg、収率32%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.49 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.06 (d, $J=8.6$ Hz, 2H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.45 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.96 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 1.33 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 975 [2M+Na]⁺

化合物 24 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4 - [6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イルプロポキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

(4-tert-ブチルフェニル) - {4 - [7 - (3-クロロプロポキシ) - 6-メトキシ-4-キノリルオキシ]フェニル} アミン (40 mg) (出発原料A) をN, N-ジメチルホルムアミド (1 ml) に溶解した後、モルホリン (30 μ l) (出発原料B) を加え、70°Cで二日間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12 mg、収率27%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.32 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.07 (d, J=9.3 Hz, 2H), 7.05 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.27 (t, J=6.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.72 (m, 4H), 2.58 (t, J=7.1 Hz, 2H), 2.49 (m, 4H), 2.13 (tt, J=6.8, 7.1 Hz, 2H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 542 [M+H]⁺

化合物 30 : 4 - [4 - (4-tert-ブチルフェノキシ)フェノキシ] - 6, 7-ジメトキシキノリン

4 - (6, 7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)フェノール (原料8) (24 mg) をクロロホルム (2 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.3 ml)、4-tert-ブチルフェニルボラン酸 (50 mg)、酢酸銅 (II) (90 mg) を加え、室温で四日間攪拌した。不溶物をろ過後、溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を20 mg、収率58%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.50 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.38 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.15 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.09 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 6.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 6.48 (d, $J=5.4\text{Hz}$, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 1.34 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 430 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 31 : 酢酸 (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル] メチル エステル

[4-(tert-ブチル)フェニル] {4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル) オキシ] フェニル} メタノン (111mg)、水素化ホウ素ナトリウム (76mg) をエタノール (15ml) に加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。クロロホルムを減圧下留去し、得られたクルードをクロロホルム/酢酸エチルで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル] メタノールを108mg、収率97%で得た。

(4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル] メタノール (51mg) をN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解した後、トリエチルアミン (1ml)、無水酢酸 (0.5ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を35mg、収率63%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.50 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.45 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.39 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.29 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 2H), 7.16 (d, $J=8.5\text{Hz}$, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.52 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.03 (s, 3

H), 2.19 (s, 3H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 486 [M+H]⁺

化合物 32 : 4-[4-(4-tert-ブチルベンジル)フェノキシ]-6,7-ジメトキシキノリン

酢酸 (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)フェニル] メチルエステル (化合物 31) (26 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (3 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (0.5 ml)、20% 水酸化パラジウム (200 mg) を加え、水素雰囲気下室温で二時間攪拌した。反応液をろ過し、ろ液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、表題の化合物を 18 mg、収率 79% で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 4.00 (s, 2H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 428 [M+H]⁺

化合物 37 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

4-{4-[4-(tert-ブチル)アニリノ]フェノキシ}-6-メトキシ-7-キノリノール (化合物 21) (100 mg)、炭酸カリウム (167 mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (70 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加え、75~80℃で6時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 102 mg、収率 81% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 2H), 7.04–7.13 (m, 6H), 6.48 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.34 (t, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73–3.77 (m, 4H), 2.96 (t, $J=6.1\text{Hz}$, 2H), 2.62–2.66 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 528 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 42 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(1-プロピルピペリジン-4-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

4-ヒドロキシメチルピペリジン (1.8 g) をクロロホルム (30 ml) に溶解した後、トリエチルアミン (4 ml)、二炭酸ジ-tert-ブチル (3.28 g) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、クルードを酢酸エチルに溶解し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、ヘキサンにて洗浄し、tert-ブチル-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (2.67 g、収率83%) で得た。

(4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6-メトキシ-7-ヒドロキシ-4-キノリルオキシ)フェニル] アミン (化合物 21) (0.8 g) (出発原料A)、tert-ブチル-4-(ヒドロキシメチル)-1-ピペリジンカルボキシレート (0.59 g) (出発原料B)、トリフェニルホスフィン (0.85 g) をテトラヒドロフラン (25 ml) に溶解し、室温にて20分間攪拌した。氷冷下反応液に40%ジエチルアゾジカルボキシレート (1.5 ml) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、得られたクルードを30%トリフルオロ酢酸/クロロホルム溶液 (15 ml) に溶解し、室温にて30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、(4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(4-ピペリジニルメトキシ)

－4－キノリルオキシ] フェニル} アミンを0.84 g、収率86%で得た。

(4-tert-ブチルフェニル)－{4-[6-メトキシ－7-(4-ピペリジニルメトキシ)－4-キノリルオキシ] フェニル} アミン(150 mg)をN,N-ジメチルホルムアミド(3 ml)に溶解した後、炭酸カリウム(300 mg)、1-ブロモプロパン(0.15 ml)を加え、室温で四時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を12 mg、収率7%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.12 (m, 2H), 2.44 (m, 2H), 2.22–1.94 (m, 5H), 1.64 (m, 4H), 1.32 (s, 9H), 0.93 (t, $J=7.4$ Hz, 3H)

質量分析値 (m/z) : 588 [$M+Cl$]－

化合物44 : [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]－(4-モルホリン-4-イルフェニル)アミン

4-[(6,7-ジメトキシ－4-キノリル) オキシ] アニリン(100 mg)、4-ブロモフェニルボロン酸(80 mg)をジクロロメタン(5 ml)、トリエチルアミン(0.07 ml)の混液に溶解し、そこへ酢酸銅(II)(50 mg)を加え、16時間室温にて攪拌した。ろ過後濃縮し得られたクルードをシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し(4-ブロモフェニル)－[4-(6,7-ジメトキシ－4-キノリルオキシ)フェニル]アミンを70 mg得た。

酢酸パラジウム(18 mg)、(+)-BINAP(70 mg)をトルエン(1.5 ml)に溶解し、室温で5分間攪拌した。反応液に(4-ブロモフェニル)－[4-(6,7-ジメトキシ－4-キノリルオキシ)フェニル]アミン

(100 mg)、モルホリン (0.15 ml)、炭酸セシウム (200 mg) を順次加え、80℃で一晩攪拌した。不溶物をろ過した後、溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を10 mg、収率9%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.47 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.32–6.70 (m, 8H), 6.51 (d, $J=5.6$ Hz, 1H), 4.06 (s, 3H), 4.06 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.74–3.38 (m, 4H)

質量分析値 (m/z) : 458 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 59 : 1- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] -6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} -3-モルホリン-4-イルプロパン-2-オール

4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] -6-メトキシキノリン-7-オール (化合物 21) (150 mg) (出発原料 A)、炭酸カリウム (250 mg) に N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加え、エピブromoヒドリン (46 μ l) を滴下し、室温で24時間攪拌した。反応液中にモルホリン (95 μ l) (出発原料 B) を滴下し、70~75℃で5時間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下留去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を179 mg、収率89%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 8.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.04–7.14 (m, 6H), 6.48 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.25–4.32 (m, 1H), 4.15–4.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69–3.79 (m, 4H), 2.66–2.72 (m, 2H), 2.60–2.64 (m, 2H), 2.48–2.54 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 558 [M+H]⁺

化合物 70 : (R) - 1 - { 4 - [4 - (4 - t e r t - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ } - 3 - モルホリン - 4 - イルプロパン - 2 - オール

4 - [4 - (4 - t e r t - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - オール (化合物 21) (230 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (8 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (300 mg) 、 p - トルエンスルホン酸 (2R) - (-) - グリシジル (0.22 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にモルホリン (0.5 ml) を加え、70℃にてさらに一晩攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム / アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 200 mg、収率 65% で得た。

¹H - NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 8.48 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.04 - 7.14 (m, 6H), 6.48 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.25 - 4.32 (m, 1H), 4.15 - 4.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69 - 3.79 (m, 4H), 2.66 - 2.72 (m, 2H), 2.60 - 2.64 (m, 2H), 2.48 - 2.54 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 558 [M+H]⁺

化合物 71 : (S) - 1 - { 4 - [4 - (4 - t e r t - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ } - 3 - モルホリン - 4 - イルプロパン - 2 - オール

4 - [4 - (4 - t e r t - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - オール (化合物 21) (210 mg) を N, N - ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解した後、炭酸カリウム (500 mg) 、 p - トルエンスルホン酸 (2S) - (+) - グリシジル (0.31 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液にモルホリン (0.5 ml) を加え、70℃にてさらに 9 時

間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム／アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を180mg、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.04–7.14 (m, 6H), 6.48 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 5.69 (br, 1H), 4.25–4.32 (m, 1H), 4.15–4.24 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.69–3.79 (m, 4H), 2.66–2.72 (m, 2H), 2.60–2.64 (m, 2H), 2.48–2.54 (m, 2H), 1.32 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 558 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物75 : $[\text{4}-(\text{6}, \text{7}-\text{ジメトキシキノリン}-4\text{-イルオキシ})\text{フェニル}]-(\text{4}, \text{5}-\text{ジメチルチアゾール}-2\text{-イル})\text{アミン}$

4- $[(\text{6}, \text{7}-\text{ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]$ アニリン (200mg) をエタノール (30ml) に溶解させそこへ4-クロロベンゾイルイソチオシアナート (173mg) 加え室温で3時間攪拌した。反応終了後溶媒を留去し得られたクルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、N-(4-クロロベンゾイル)-N'-4- $[(\text{6}, \text{7}-\text{ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}$ チオウレアを313mg、収率94%で得た。

この化合物を3N水酸化ナトリウム水溶液10mlに加え100℃で10分加熱攪拌した。加熱を止め濃塩酸にて酸性にした後、アンモニア水で弱アルカリ性にした。溶液中の沈殿物を水で洗浄しながら濾別し、N-{4- $[(\text{6}, \text{7}-\text{ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}}$ チオウレアを200mg、収率89%で得た。

N-{4- $[(\text{6}, \text{7}-\text{ジメトキシ}-4\text{-キノリル})\text{オキシ}]\text{フェニル}}$ チオウレア (50mg) をジメチルホルムアミド (5ml) に溶解し、トリエチルアミン (43mg) および3-ブロモ-2-ブタノン (43mg) を加え、室温に

て3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下で溶媒を留去した。得られたクルードをクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題の化合物を42mg、収率73%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : 2.14 (s, 2H), 2.18 (s, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 6.39 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.35 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.50 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (m/z) : 408 $[\text{M}+1]^+$

化合物76 : 5-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニルアミノ]-3-フェニル-3H-[1,3,4]オキサゾール-2-オン

4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)アニリン(310mg)をトリエチルアミン／クロロホルム(5ml/20ml)に溶解した後、トリホスゲン(350mg)を加え、室温で30分間攪拌した。反応液にフェニルヒドラジン塩酸塩(180mg)を加え室温で更に30分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム／アセトンで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、N1-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-フェニル-1-ヒドラジンカルボキサミドを270mg、収率60%で得た。

N1-{4-[(6,7-ジメトキシ-4-キノリル)オキシ]フェニル}-2-フェニル-1-ヒドラジンカルボキサミド(34mg)をクロロホルム(5ml)に溶解した後、トリエチルアミン(1ml)、トリホスゲン(77mg)を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム／メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を6mg、収率17%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 8.52 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 7.72–7.66 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.39 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 2H), 7.20 (m, 1H), 6.60 (d, $J=5.1\text{Hz}$, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.94 (s, 3H)

質量分析値 (m/z) : 455 $[\text{M}-\text{H}]^-$

化合物 77 : (4-tert-ブチルシクロヘキシル) – [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミン

4-(6,7-ジメトキシ-4-キノリルオキシ)アニリン (300mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (10ml) に溶解した後、4-tert-ブチルシクロヘキサノン (200mg) を加え、 60°C で一時間攪拌した。室温に冷却後、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド (400mg) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧下留去し、クロロホルム/アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を 50mg、収率 11% で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.45 (m, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.02–6.96 (m, 2H), 6.70–6.62 (m, 2H), 6.48 (m, 1H), 4.05 (s, 6H), 3.18 (m, 1H), 2.25–1.05 (m, 9H), 0.88 (m, 9H)

質量分析値 (m/z) : 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

化合物 78 : (4-tert-ブチルフェニル) – {4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)キナゾリン-4-イルオキシ]フェニル}アミン

4-{4-[4-(tert-ブチル)アニリノ]フェノキシ}-6-メトキシ-7-キナゾリノール (原料 11) (100mg)、炭酸カリウム (50mg)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩 (67mg) を N,N-ジメチルホルムアミド (2ml) に加え、 80°C で一晩攪拌した。反応液に水を加え

酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られたクルードをクロロホルム／メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を120mg、収率94%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$, 400MHz) : δ 8.54 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.28 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (m, 4H), 7.04 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 4.32 (t, $J=5.6\text{ Hz}$, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.60 (m, 4H), 2.80 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.53 (m, 4H), 1.27 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 527 $[\text{M}-\text{H}]^-$

化合物79 : (4-tert-ブチルフェニル) - {2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イルエトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

4-{4-[4-(tert-ブチル)アニリノ]-3-フルオロフェノキシ}-6-メトキシ-7-キノリノール(原料6)(1.75g)、炭酸カリウム(2.80g)、4-(2-クロロエチル)モルホリン塩酸塩(1.13g)をN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)に加え、80℃で一晩攪拌した。反応液に水を加え酢酸エチルで抽出し、酢酸エチル層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。得られたクルードをクロロホルム／メタノールで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.44g、収率64%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) : δ 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.31-7.38 (m, 3H), 7.09 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 6.97 (m, 1H), 6.88 (m, 1H), 6.51 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 5.74 (br, 1H), 4.34 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.76 (m, 4H), 2.96 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 2.64 (m, 4H), 1.33 (s, 9H)

質量分析値 (m/z) : 546 $[M+H]^+$

化合物 87 : 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

4-[(7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-4-キノリル)オキシ]-2-フルオロアニリン (3.0 g) を無水クロロホルム (100 ml) に溶解し、トリエチルアミン (3.9 g) を加え、続いて無水クロロホルム (5 ml) に溶解したトリフォスゲン (2.3 g) を加え、室温にて30分攪拌した。次いで無水クロロホルム (5 ml) に溶解した3,3-ジメチルブチルアミン (1.6 g) を加え、室温にてさらに1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム溶液を加え、攪拌した後、有機層を分離した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、クロロホルム：メタノール (98：2) 画分より1-[4-([7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレアを3.9 g、収率97%の収率で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.43-1.47 (m, 2H) 3.26-3.31 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.78 (br s, 1H), 5.30 (s, 2H), 6.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.57 (br s, 1H), 6.88-6.95 (m, 2H), 7.28-7.49 (m, 5H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.14 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

上記で得られた1-[4-([7-ベンジルオキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル)-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレア (11 g) にトリフルオロ酢酸 (20 ml) およびメタンスルホン酸 (1 ml) に懸濁し、1時間加熱還流した。溶媒を減圧下に留去し、得られる残留物に水を加え、10%水酸化ナトリウム溶液にて溶液をほぼpH7とし、得られる沈殿物をろ取し、1-(3,3-ジメチルブチル)-3-[2-フルオ

ロー4- (7-ヒドロキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレアを得た。次に、得られたウレア (103 mg) (出発原料A)、炭酸カリウム (166 mg)、4- (2-クロロエチル) モルホリン塩酸塩 (69 mg) (出発原料B) に、N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) を加え、75-80℃で16時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。クルードをクロロホルム/メタノールで展開する薄層シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を47.7 mg、収率37%で得た。¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400 MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 2.72 (br, 4H), 3.02 (t, J=5.6 Hz, 2H), 3.28-3.34 (m, 2H), 3.78-3.81 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.40 (t, J=5.6 Hz, 2H), 5.16 (br, 1H), 6.51 (d, J=5.6 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=2.7, 11.2 Hz, 1H), 6.91 (br, 1H), 6.95-6.97 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 8.24 (dd, J=9.0, 9.0 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.6 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 541 (M⁺ + 1)

1- (3, 3-ジメチルブチル)-3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

1- (3, 3-ジメチルブチル)-3- {2-フルオロ-4- [6-メトキシ-7- (2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア (42.7 mg) にクロロホルム (1 ml) メタノール (1 ml) に溶かし、10%塩化水素メタノールをパスツールピペット10滴加え、エバポレーターで濃縮しポンプで減圧乾燥し、塩酸塩体 (48.9 mg) を得た。¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD, 400 MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45-1.51 (m, 2H), 3.22-3.32 (m, 4H), 3.71-3.80 (m, 4H), 4.00-4.10 (m, 5H), 4.18-4.2

8 (m, 2 H), 4.94 (br, 2 H), 6.84 (d, $J=5.1$ Hz, 1 H), 6.97 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 7.64 (s, 1 H), 8.01 (s, 1 H), 8.38 (t, $J=9.0$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J=4.6$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 563 ($M+Na$)⁺

化合物 99 : 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジニン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-[2-フルオロ-4-(7-ヒドロキシ-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレアの粗精製物をジメチルホルムアミド (100 ml) に溶解し、これに炭酸カリウム (18 g)、1-ブロモ-2-クロロエタン (11 g) を加え、室温にて 20 時間攪拌した。酢酸エチルにて抽出した後飽和食塩水にて洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。得られる残留物を n-ヘキサン：酢酸エチル (2 : 1) の混合溶媒にて洗浄後ろ取りし、1-{4-[7-(2-クロロエトキシ)-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ]-2-フルオロフェニル}-3-(3,3-ジメチルブチル)ウレア、7.7 g、収率 74% の収率で得た。

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.94 (s, 3 H), 1.44-1.48 (m, 2 H), 3.26-3.32 (m, 2 H), 3.91-3.95 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.41-4.45 (m, 2 H), 4.79-4.81 (m, 1 H), 6.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 6.55-6.57 (m, 1 H), 6.89-6.96 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.10 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8.47 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H)

上記で得られたウレア (1.98 g) (出発原料 A)、炭酸カリウム 5 eq (2.82 g)、ピペリジン 5 eq (2.02 ml) (出発原料 B) に、N,N-ジメチルホルムアミド (80 ml) を加え、70-75℃ で 17 時間攪拌した。ピペリジン 2 eq (0.8 ml) (出発原料 B) を追加した。さらに 70-7

5℃で23時間攪拌した。反応液に水および酢酸エチルを加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧溜去した。クルードをクロロホルム／メタノールで展開するアルミナ（グレードIII）クロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.69g、収率78%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.43–1.52 (m, 4H), 1.62–1.70 (m, 4H), 2.53–2.62 (m, 4H), 2.92 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 3.24–3.31 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.32 (t, $J=5.9$ Hz, 2H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.87–6.97 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.19–8.26 (m, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M+1$)

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イルエトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレアにメタノール20ml、クロロホルム2mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75g、収率91%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (s, 9H), 1.46–1.52 (m, 2H), 1.78–1.96 (m, 4H), 2.13–2.27 (m, 2H), 3.03–3.12 (m, 2H), 3.21–3.27 (m, 2H), 3.68–3.83 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.87–4.94 (m, 2H), 6.82 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 6.87–6.96 (m, 2H), 7.58 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 8.30–8.33 (m, 1H), 8.56 (d, $J=6.8$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M+1$)

化合物101: 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)]

－フェニル］－3－（3，3－ジメチルブチル）－ウレア

4－〔（6，7－ジメトキシキノリル）オキシ〕アニリン（2 g）をクロロホルム（100 ml）（出発原料A）に溶解し、トリエチルアミン（2 ml）を添加した。トリホスゲン（1 g）のクロロホルム（4 ml）溶液を滴下し、室温で30分間攪拌した。3，3－ジメチルブチルアミン（750 mg）（出発原料B）を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に水およびクロロホルムを加えクロロホルムで抽出し、飽和食塩水にて洗浄し、硫酸ナトリウムにて乾燥後、溶媒を減圧下で溜去した。クルードをクロロホルム／アセトンで展開するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、表題の化合物を1.70 g、収率59%で得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.42–1.46 (m, 2H), 3.27–3.32 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.03 (s, 3H), 5.03 (br, 1H), 6.44 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 8.84 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 424 (M^++1)

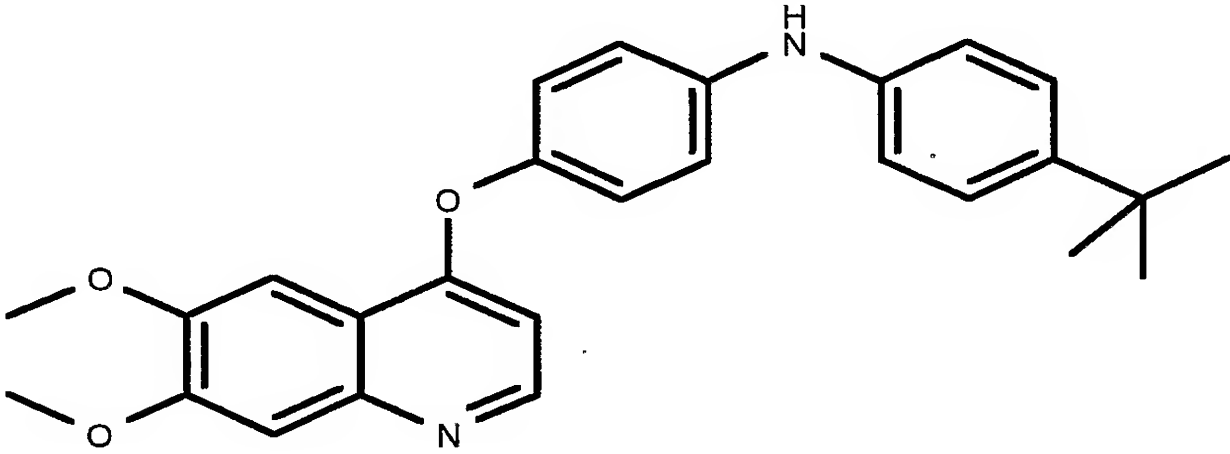
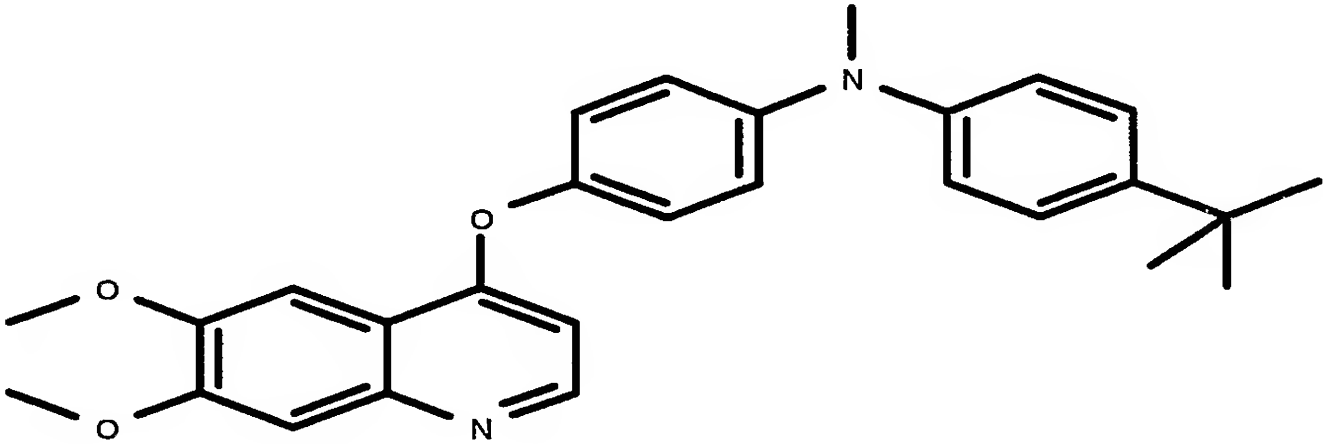
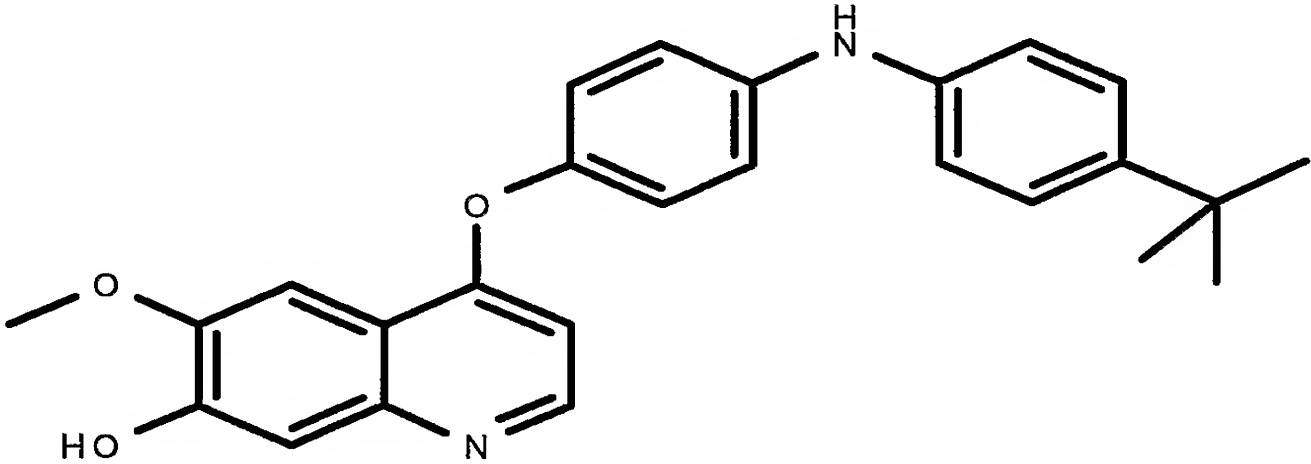
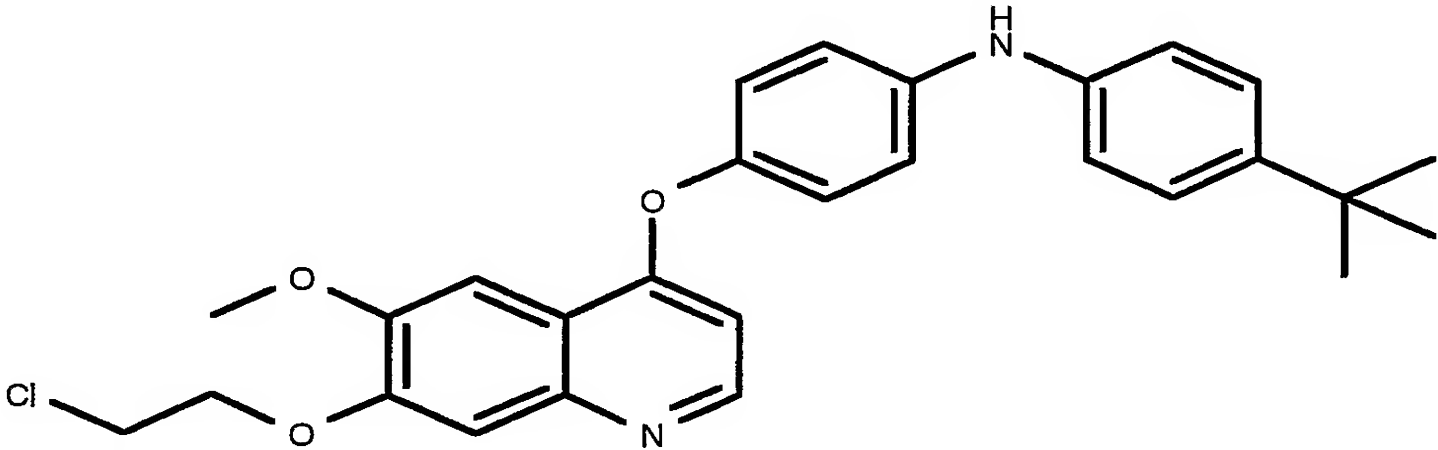
1－〔4－（6，7－ジメトキシキノリン－4－イルオキシ）－フェニル］－3－（3，3－ジメチルブチル）－ウレア塩酸塩

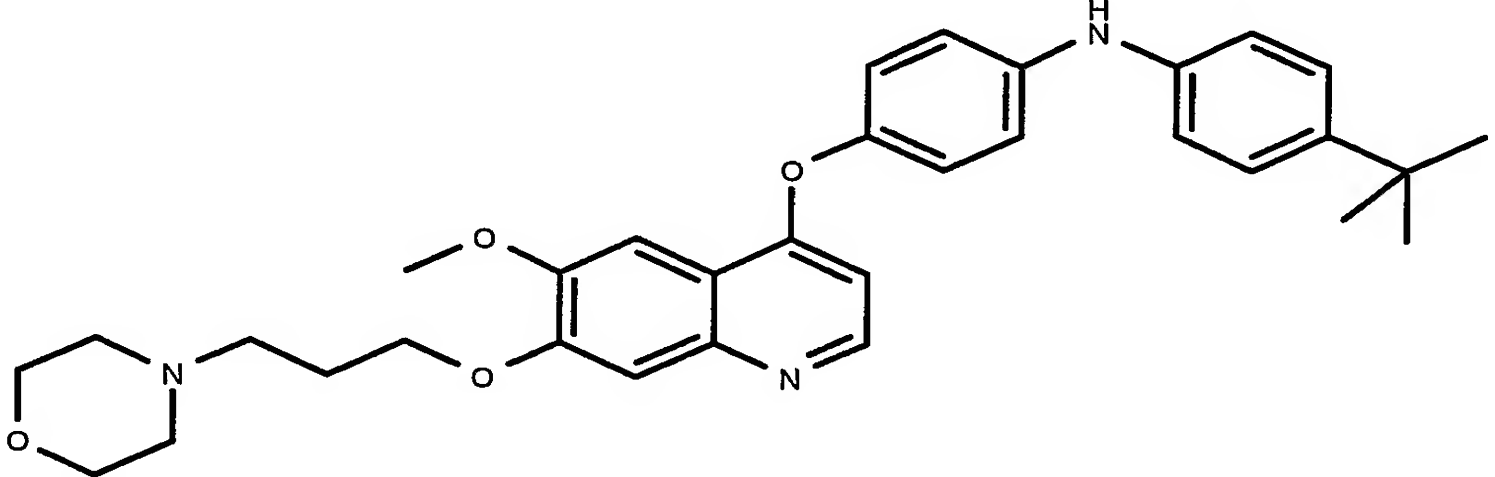
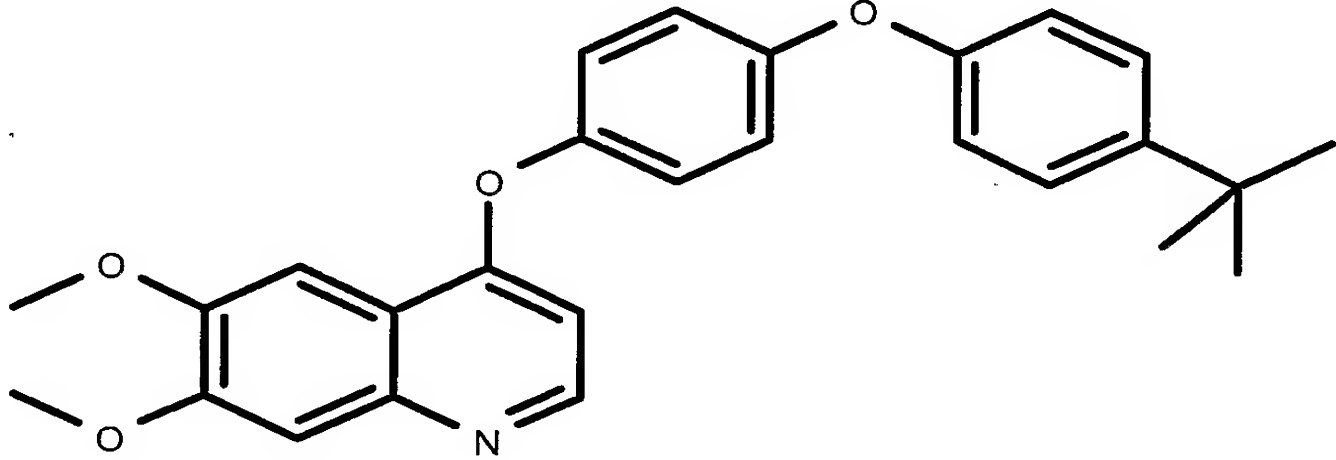
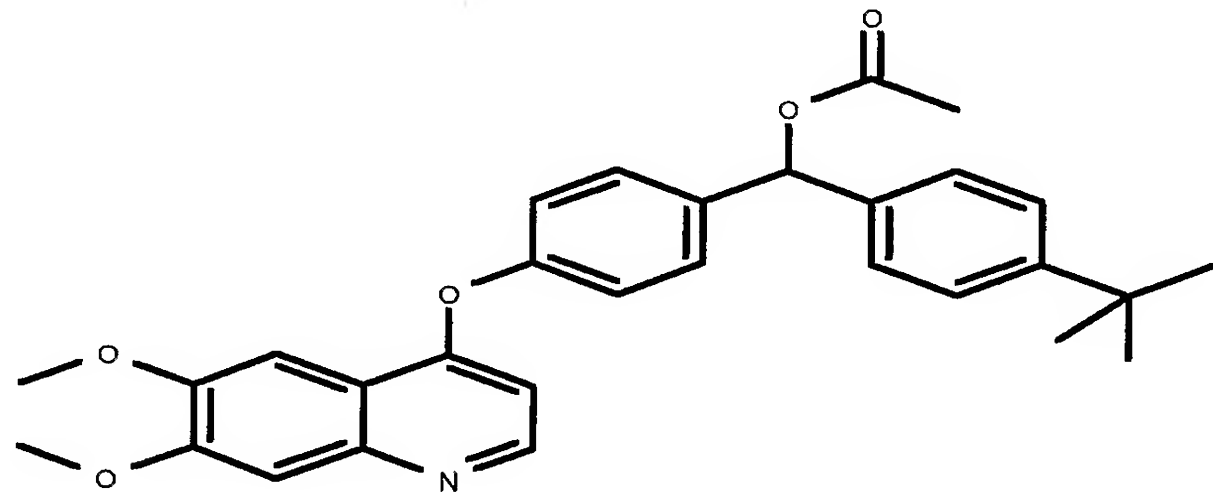
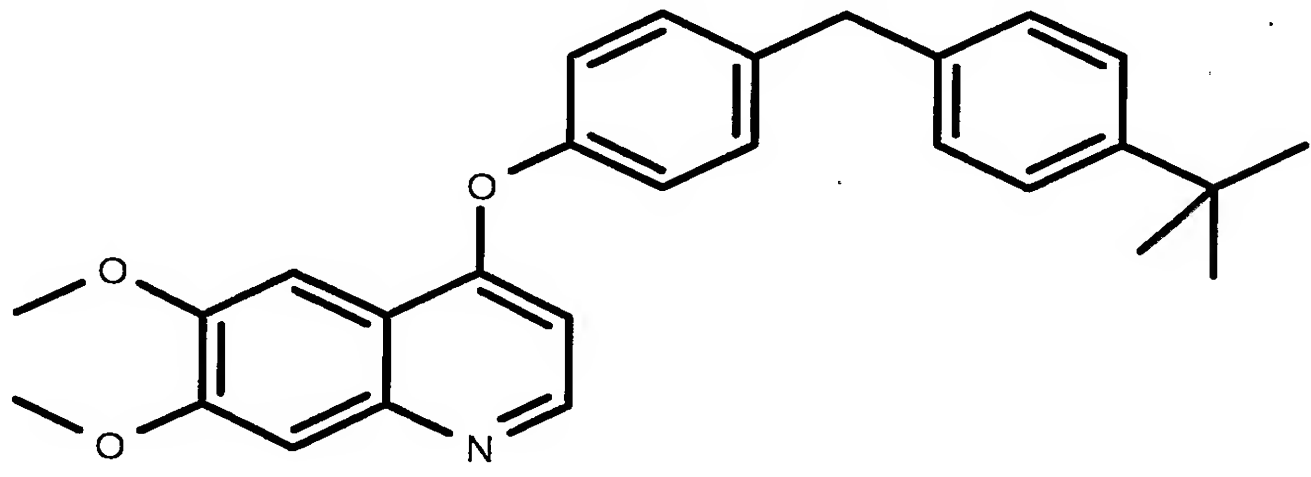
1－〔4－（6，7－ジメトキシキノリン－4－イルオキシ）－フェニル］－3－（3，3－ジメチルブチル）－ウレアにメタノール20 ml、クロロホルム2 mlを加えて溶かし、塩化水素メタノールを加え、酸性にした。濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加えろ過し、表題の化合物を1.75 g、収率91%で得た。

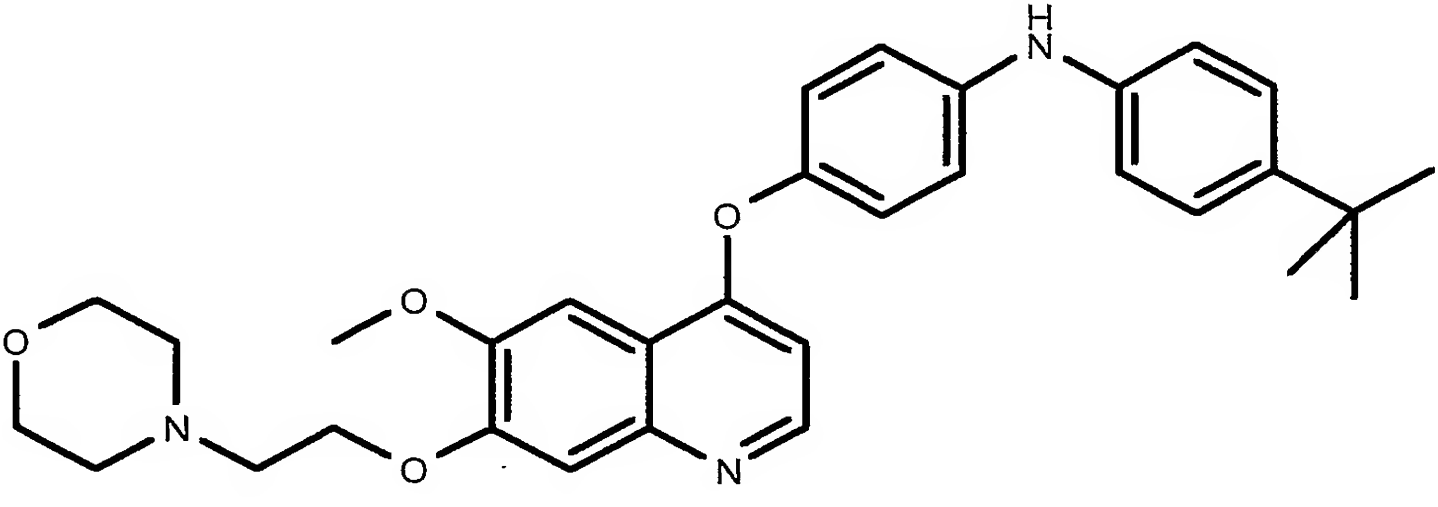
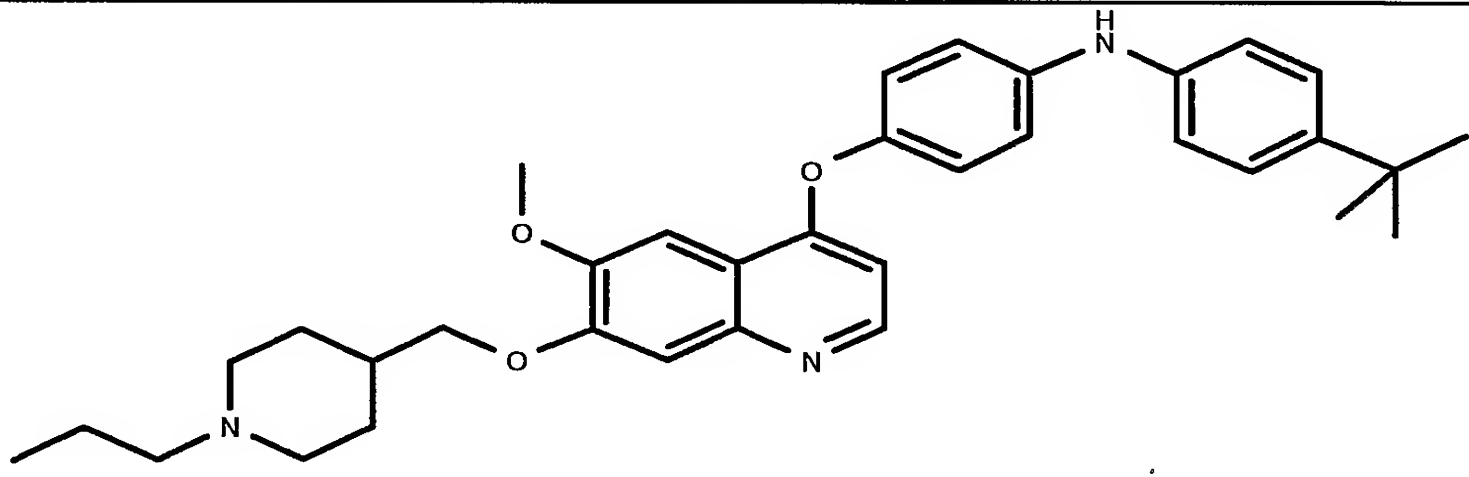
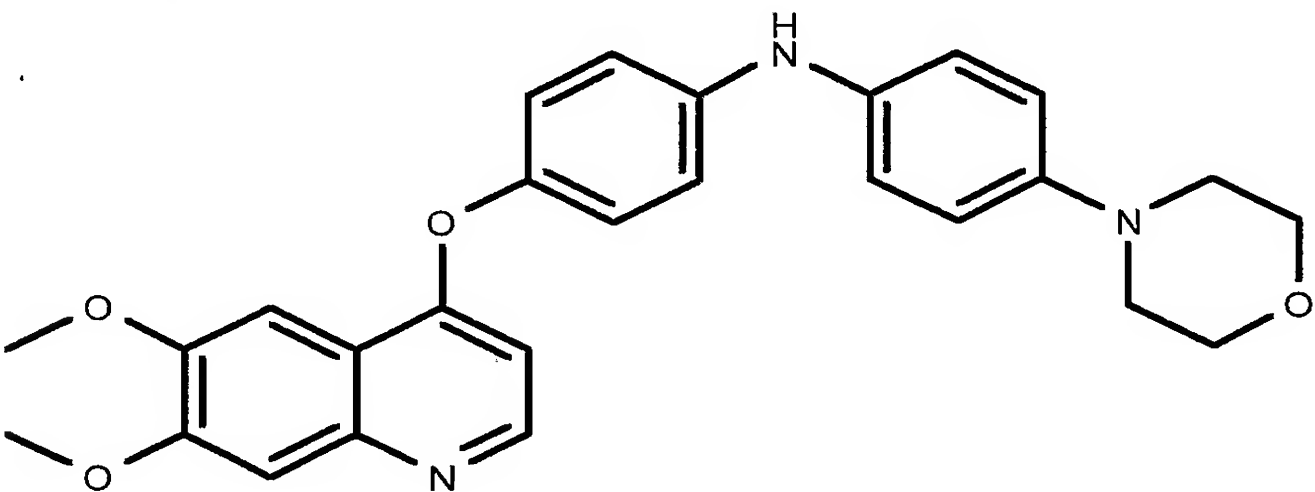
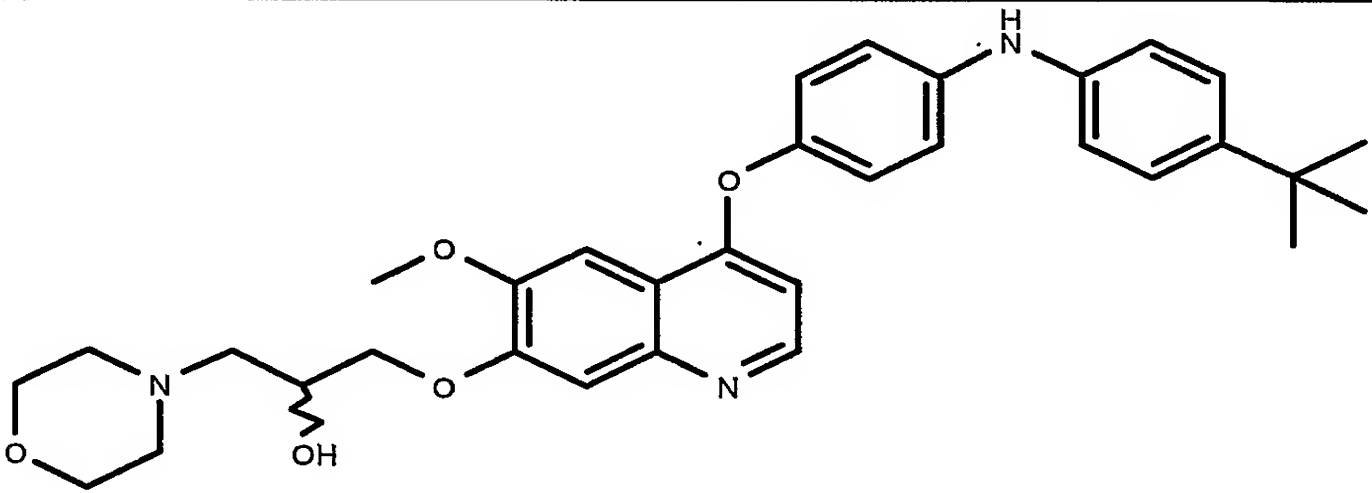
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.92 (s, 9H), 1.45–1.49 (m, 2H), 3.24–3.30 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.14 (s, 3H), 5.98 (br, 1H), 6.48 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.65 (s, 1H), 7.72 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.18 (d, $J=6.6$ Hz, 1H), 8.84 (br, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 424 ($M^+ + 1$)

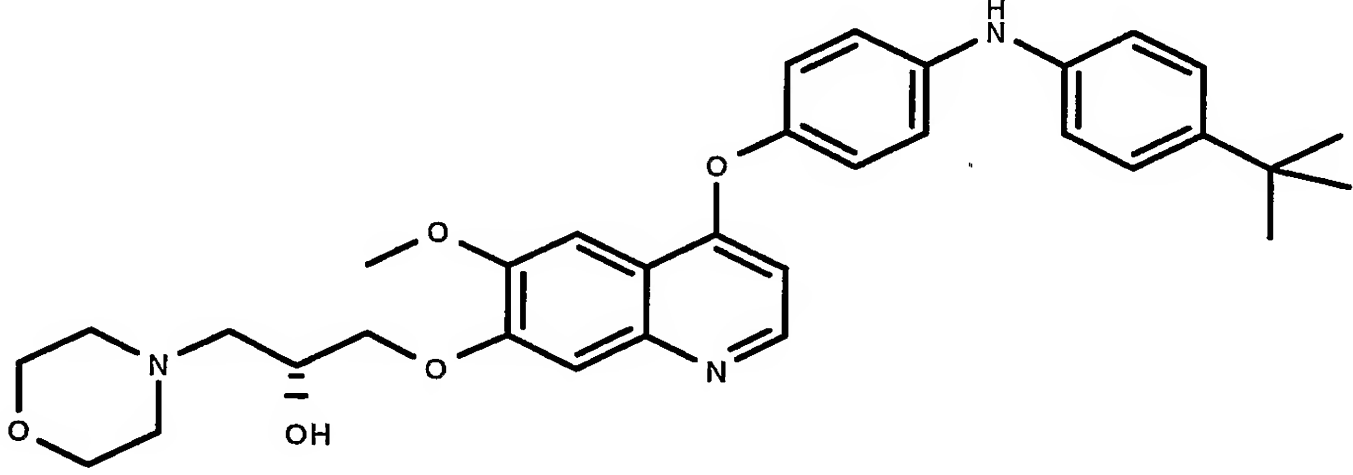
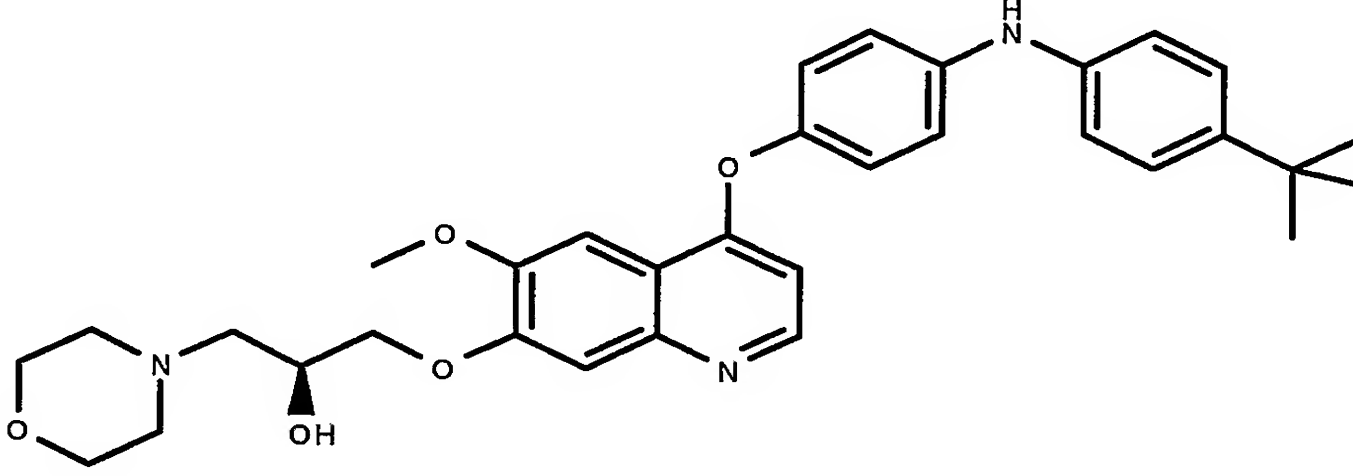
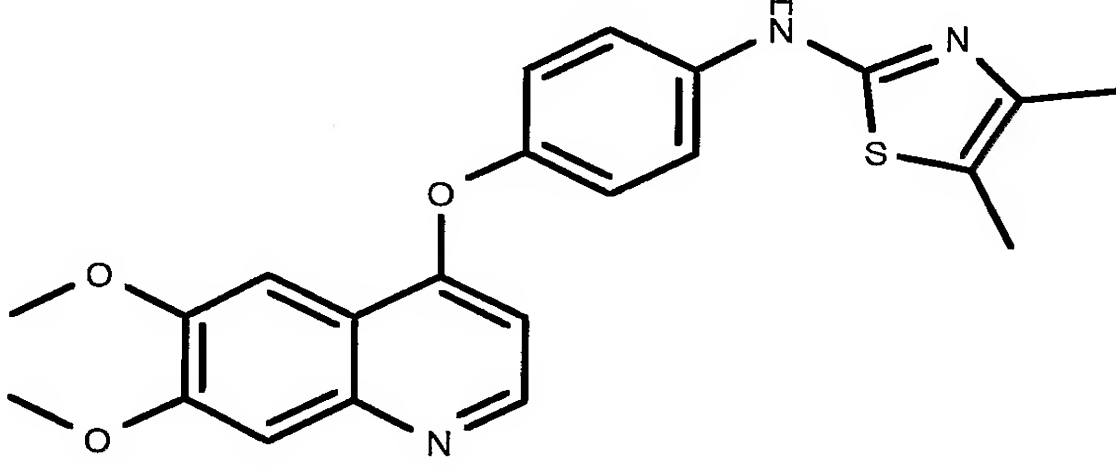
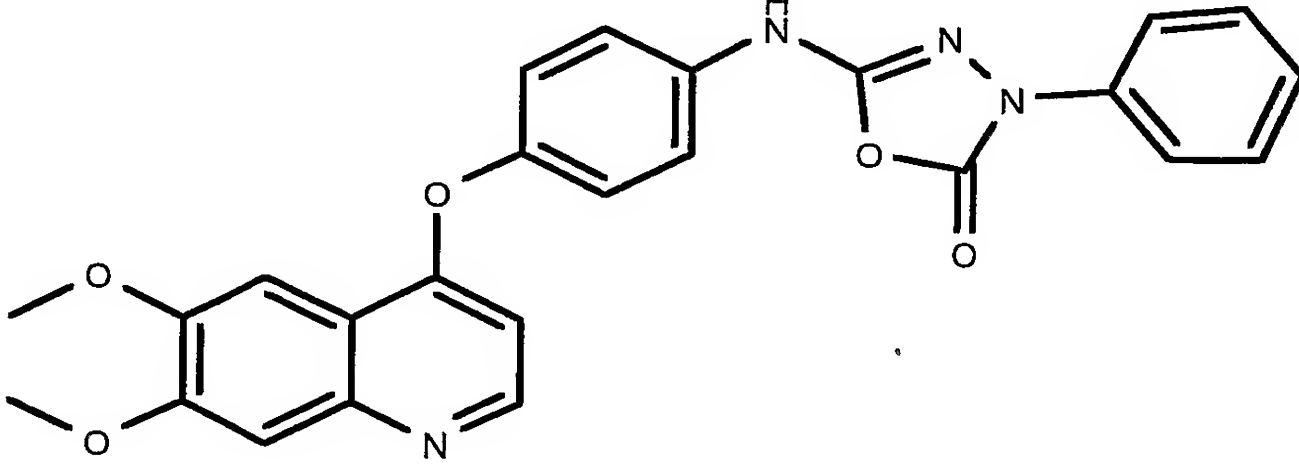
化合物 5、20、21、22、24、30、31、32、37、42、44、
59、70、71、75、76、77、78、79、87、99、および 101
の化学構造は下記に示される通りである。

化合物番号	化合物構造
5	
20	
21	
22	

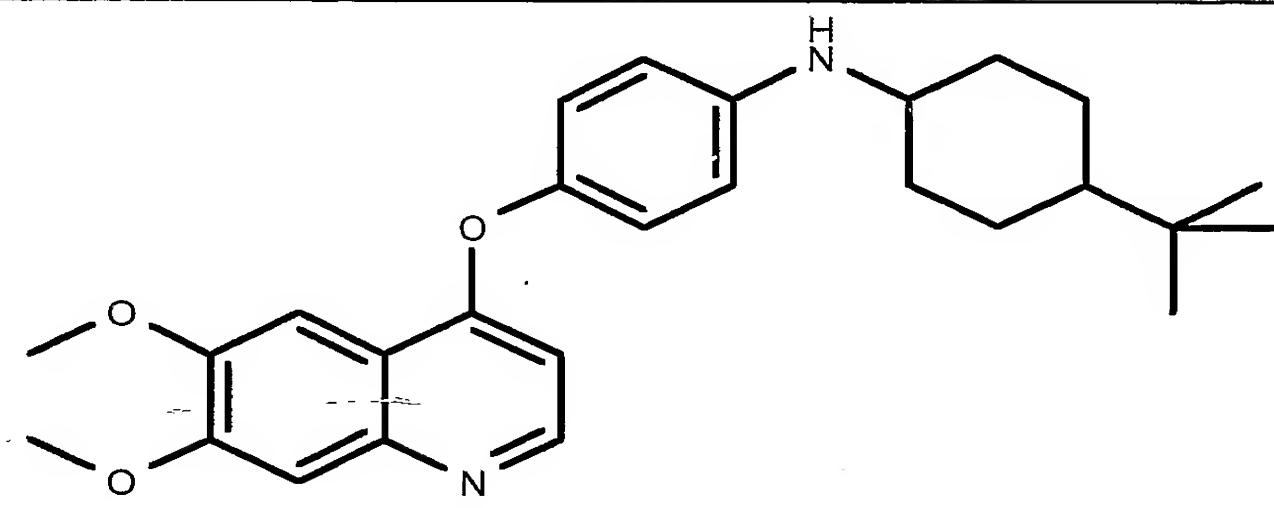
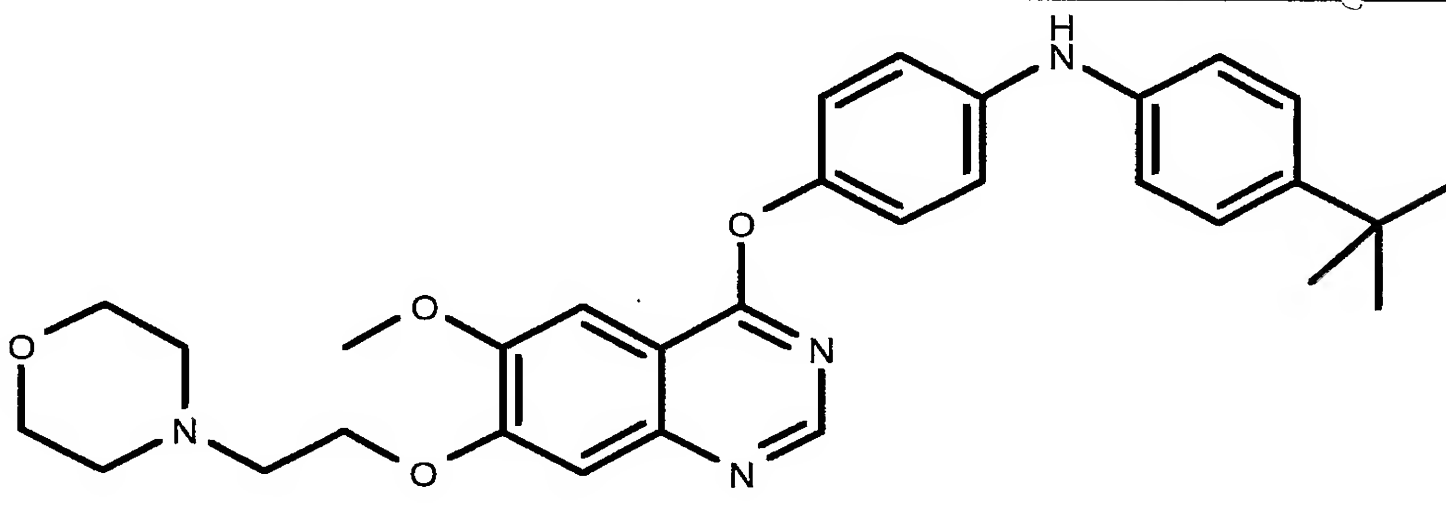
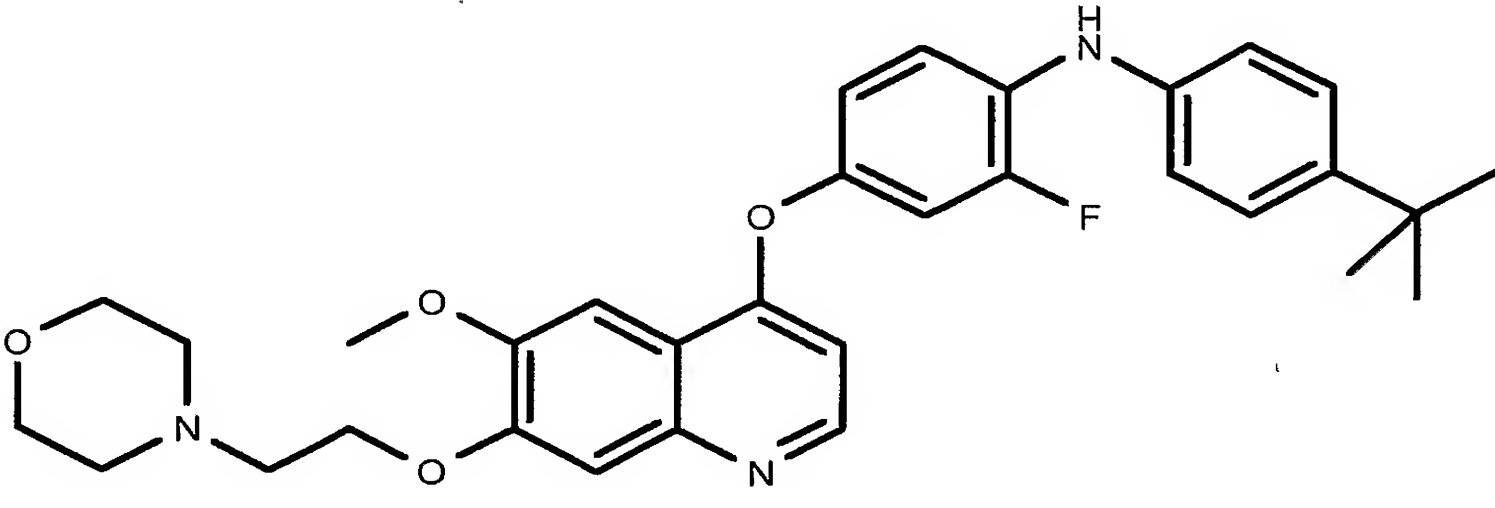
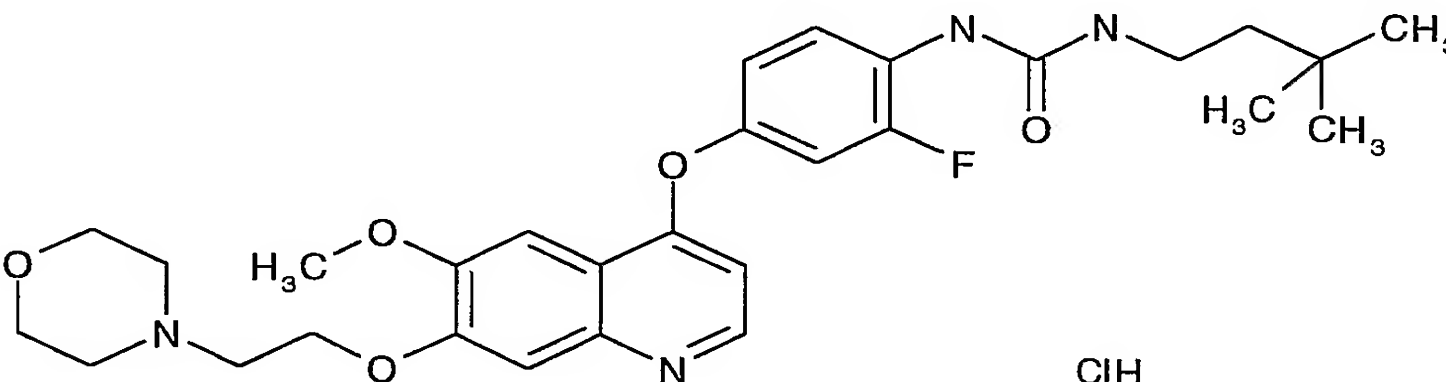
24	
30	
31	
32	

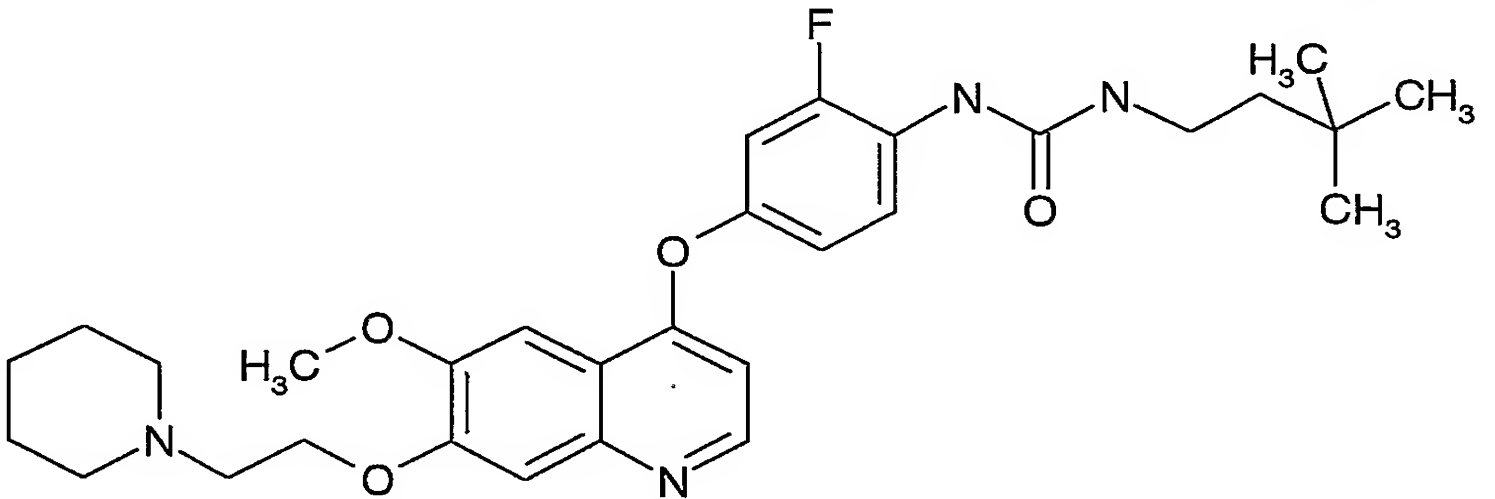
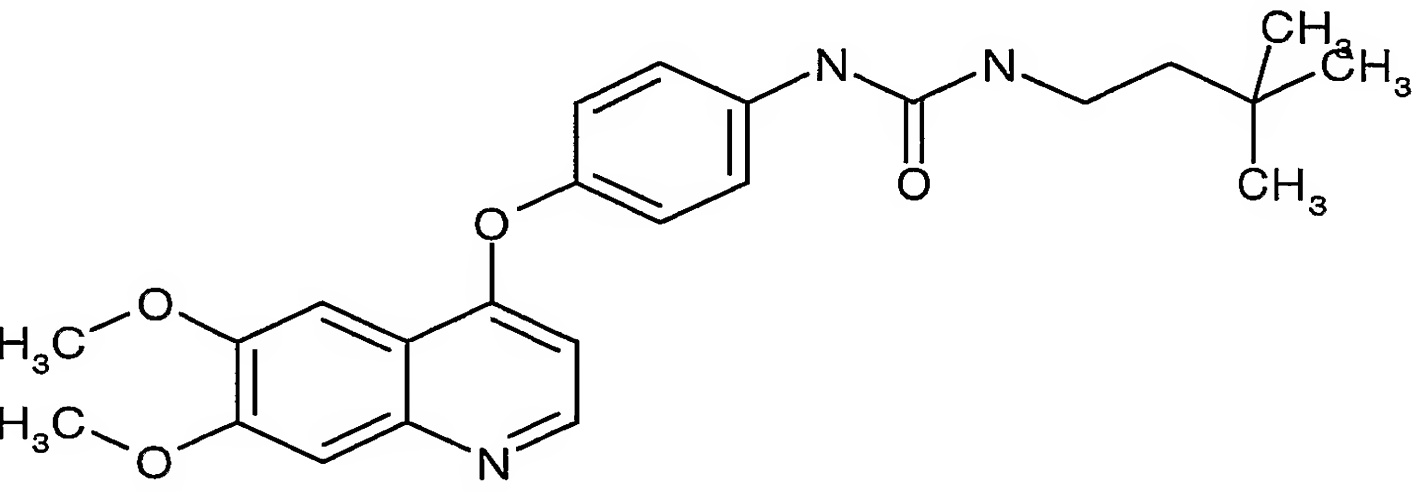
37	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CCOCC3)ncnc2Oc4ccc(Nc5ccc(C(C)(C)C)cc5)cc4</chem>
42	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CCOCC3)ncnc2Oc4ccc(Nc5ccc(C(C)(C)C)cc5)cc4</chem>
44	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CCOCC3)ncnc2Oc4ccc(Nc5ccc(C(C)(C)C)cc5)cc4</chem>
59	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CCOCC3)ncnc2Oc4ccc(Nc5ccc(C(C)(C)C)cc5)cc4</chem>

70

70	
71	
75	
76	

71

77	
78	
79	
87	 <p>ClH</p> <p>ClH</p>

99	
101	

下記化合物を、上記化合物の合成例に従って合成した。

化合物番号 化合物名

1 : [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-(4-メトキシフェニル)アミン

2 : [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-(4-ビニルフェニル)アミン

3 : ビフェニル-4-イル-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミン

4 : [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-(4-フルオロフェニル)アミン

6 : [4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-(4-トリフルオロメトキシフェニル)アミン

7 : (4-ベンジルオキシフェニル)-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]アミン

4-イルオキシ) フェニル] アミン

8 : (4-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

9 : [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] - (4-イソプロピルフェニル) アミン

10 : (4-シクロヘキシルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

11 : (4-tert-ブチルフェニル) - [2-クロロ-4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

12 : (4-tert-ブチルフェニル) - [3-クロロ-4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

13 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2-メチルフェニル] アミン

14 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2-メトキシフェニル] アミン

15 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 3-メトキシフェニル] アミン

16 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2, 3-ジメチルフェニル] アミン

17 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2, 5-ジメチルフェニル] アミン

18 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 3-フルオロフェニル] アミン

19 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4-(6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) - 2-フルオロフェニル] アミン

23 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[7-(3-クロロプロポキシ) - 6-メトキシキノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

25 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(4-モルホリン-4-イルブトキシ) キノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

26 : 3 - { 4 - [4 - (4 - t e r t - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ]
- 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ } プロピオンアミド

27 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - (4 - { 6 - メトキシ - 7 - [2 -
(1 - メチルピロリジン - 2 - イル) エトキシ] キノリン - 4 - イルオキシ } フェニル) アミン

28 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - { 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 -
メチルチアゾール - 4 - イルメトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] フェニル }
アミン

29 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - (4 - { 6 - メトキシ - 7 - [4 -
(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ブトキシ] キノリン - 4 - イルオキシ } フェニル) アミン

33 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - (4 - { 6 - メトキシ - 7 - [2 -
(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) エトキシ] キノリン - 4 - イルオキシ } フェニル) アミン

34 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - { 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 -
ピペリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] フェニル } アミン

35 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - (4 - { 6 - メトキシ - 7 - [3 -
(4 - メチルピペラジン - 1 - イル) プロポキシ] キノリン - 4 - イルオキシ } フェニル) アミン

36 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - { 4 - [6 - メトキシ - 7 - (4 -
ピペリジン - 1 - イルブトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] フェニル } アミン

38 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - { 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 -
ピペリジン - 1 - イルエトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] フェニル } アミン

39 : (4 - t e r t - ブチルフェニル) - { 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 -
ピロリジン - 1 - イルエトキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] フェニル } アミン

40 : N1 - [4 - (t e r t - ブチル) フェニル] - 4 - ({ 7 - [2 - (ジ
メチルアミノ) エトキシ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリル } オキシ) アニリン

41 : N1 - [4 - (t e r t - ブチル) フェニル] - 4 - ({ 7 - [2 - (ジ

- エチルアミノ) エトキシ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリル} オキシ) アニリン
43 : (3, 4 - ジメトキシフェニル) - [4 - (6, 7 - ジメトキシキノリン - 4 - イルオキシ) フェニル] アミン
- 45 : (4 - tert - ブチルフェニル) - (4 - {6 - メトキシ - 7 - [2 - (4 - メチル - [1, 4] ジアゼピン - 1 - イル) エトキシ] キノリン - 4 - イルオキシ} フェニル) アミン
- 46 : N1 - [4 - (tert - ブチル) フェニル] - 4 - ({7 - [3 - (ジメチルアミノ) プロポキシ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリル} オキシ) アニリン
- 47 : N1 - [4 - (tert - ブチル) フェニル] - 4 - ({7 - [3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ] - 6 - メトキシ - 4 - キノリル} オキシ) アニリン
- 48 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ} エチル) - (2 - ハイドロキシエチル) アミノ] エタノール
- 49 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ} エチル) メチルアミノ] エタノール
- 50 : {4 - [7 - (2 - アゼパン - 1 - イルエトキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - (4 - tert - ブチルフェニル) アミン
- 51 : 2 - [(3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ} プロピル) - (2 - ハイドロキシエチル) アミノ] エタノール
- 52 : 2 - [(3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチルフェニルアミノ) フェノキシ] - 6 - メトキシキノリン - 7 - イルオキシ} プロピル) メチルアミノ] エタノール
- 53 : (4 - tert - ブチルフェニル) - {4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イルプロポキシ) キノリン - 4 - イルオキシ] フェニル} アミン
- 54 : {4 - [7 - (3 - アゼパン - 1 - イルプロポキシ) - 6 - メトキシキノリン - 4 - イルオキシ] フェニル} - (4 - tert - ブチルフェニル) アミン

55 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-2-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

56 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピペリジン-3-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

57 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(5-ビニル-1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-2-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

58 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4-[6-メトキシ-7-(1-メチルピロリジン-2-イルメトキシ)キノリン-4-イルオキシ]フェニル} アミン

60 : 1 - {4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} - 3-ジエチルアミノプロパン-2-オール

61 : 1 - {4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} - 3-ピロリジン-1-イルプロパン-2-オール

62 : 1 - {4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} - 3-ピペリジン-1-イルプロパン-2-オール

63 : 1-アゼパン-1-イル-3 - {4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} プロパン-2-オール

64 : 1 - {4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} - 3 - (4-メチルピペラジン-1-イル) プロパン-2-オール

65 : 1 - {4-[4-(4-tert-ブチルフェニルアミノ)フェノキシ] - 6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} - 3 - (4-メチル-[1,4]ジ

アゼピン-1-イル) プロパン-2-オール

66 : 1- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ]
-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} -3-エチルアミノプロパン-2-
オール

67 : 1- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノキシ]
-6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} -3-ジメチルアミノプロパン-2-
オール

68 : (4-tert-ブチルフェニル) - (4- {7- [2- (2, 6-ジメ
チルモルホリン-4-イル) エトキシ] -6-メトキシキノリン-4-イルオキ
シ} フェニル) アミン

69 : (4-tert-ブチルフェニル) - (4- {7- [3- (2, 6-ジメ
チルモルホリン-4-イル) プロポキシ] -6-メトキシキノリン-4-イルオ
キシ} フェニル) アミン

72 : [4- (6, 7-ジメトキシキナゾリン-4-イルオキシ) フェニル] -
(4-イソプロピルフェニル) アミン

73 : [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) フェニル] チオ
フェン-3-イルアミン

74 : (4-tert-ブチルフェニル) - [4- (6, 7-ジメトキシキナゾ
リン-4-イルオキシ) フェニル] アミン

80 : (4-tert-ブチルフェニル) - {4- [6-メトキシ-7- (3-
モルホリン-4-イルブトキシ) キノリン-4-イルオキシ] フェニル} アミン

81 : [1- (2- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェ
ノキシ] -6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} エチル) ピペリジン-4-
イル] メタノール

82 : 1- (2- {4- [4- (4-tert-ブチルフェニルアミノ) フェノ
キシ] -6-メトキシキノリン-7-イルオキシ} エチル) ピペリジン-4-オ
ール

83 : 4- {2- [(4- {4- [4- (tert-ブチル) アニリノ] フェノ
キシ] -6-メトキシ-7-キノリル) オキシ] エチル} -1, 4-オキサジナ

ン-4-イウム-4-オレート

84 : N-[4-(tert-ブチル)フェニル]-N-(3-クロロ-4-{[6-メトキシ-7-(2-モルホリノエトキシ)-4-キノリル]オキシ}フェニル)アミン

85 : 2-({2-[(4-{4-[4-(tert-ブチル)アニリノ]フェノキシ}-6-メトキシ-7-キノリル)オキシ]エチル}アミノ)-1-エタノール

86 : 1-[(4-{4-[4-(tert-ブチル)アニリノ]フェノキシ}-7-メトキシ-6-キノリル)オキシ]-3-モルホリノ-2-プロパノール

88 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

89 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{2-フルオロ-4-[7-(2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

90 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{4-[7-メトキシ-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

91 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-{4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア塩酸塩

94 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[3-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

96 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

97 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{7-[2-(2,6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4

－イルオキシ} －2－フルオロ－フェニル) －ウレア

98 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル) －3－{3－フルオロ－4－[6－メトキシ－7－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ) －キノリン－4－イルオキシ] －フェニル} －ウレア

100 : 1－{2－クロロ－4－[6－メトキシ－7－(2－ピペリジン－1－イル－エトキシ) －キノリン－4－イルオキシ] －フェニル} －3－(3, 3－ジメチル－ブチル) －ウレア

102 : 1－[4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －3－フルオロフェニル] －3－(3, 3－ジメチル－ブチル) －ウレア

103 : 1－[2－クロロ－4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －フェニル] －3－(3, 3－ジメチル－ブチル) －ウレア

105 : 1－[4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －フェニル] －3－(3, 3, 5－トリメチル－シクロヘキシル) －ウレア

106 : 1－[4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －2－フルオロ－フェニル] －3－(3, 3, 5－トリメチル－シクロヘキシル) －ウレア

107 : 1－[2－クロロ－4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －フェニル] －3－(3, 3, 5－トリメチル－シクロヘキシル) －ウレア

108 : 1－[4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －フェニル] －3－(3, 3－ジメチル－シクロヘキシル) －ウレア

109 : 1－[4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －2－フルオロ－フェニル] －3－(3, 3－ジメチル－シクロヘキシル) －ウレア

110 : 1－[2－クロロ－4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －フェニル] －3－(3, 3－ジメチル－シクロヘキシル) －ウレア

111 : 1－[4－(6, 7－ジメトキシ－キノリン－4－イルオキシ) －2－フルオロ－フェニル] －3－(3, 3－ジメチル－ブチル) －ウレア

112 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル) －3－{4－[6－メトキシ－7－(2－モルホリン－4－イル－エトキシ) －キノリン－4－イルオキシ] －フェ

ニル} -ウレア塩酸塩

1 1 3 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {6-メトキシ-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア塩酸塩

1 1 4 : 1 - {2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] -フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

1 1 5 : 1 - (2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[2-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -エトキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

1 1 6 : 1 - (2-クロロ-4-{7-[2-(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

1 1 7 : 1 - (2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[2-(4-メチル-ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

1 1 9 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7-[2-(2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

1 2 0 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7-[2-(3, 5-ジメチル-ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

1 2 1 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {6-メトキシ-7-[2-(4-フェニル-ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) -ウレア

1 2 2 : 1 - (4 - {7-[2-(4-ベンジル-ピペリジン-1-イル) -エトキシ] -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} -フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) -ウレア

1 2 3 : 1 - {4-[7-(2-[1, 4'] ビピペリジンイル-1'-イル-

エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 -
(3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 2 4 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {6 - メトキシ - 7 -
[2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - キ
ノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

1 2 5 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェ
ニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 2 6 : 1 - {3 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 -
イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 -
ジメチル - ブチル) - ウレア

1 2 7 : 1 - (3 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェ
ニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 2 8 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6
- ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - 3 - フルオロ - フェニル) - ウレア

1 2 9 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - {3 - フルオロ - 4 - [6 -
メトキシ - 7 - (2 - ピペリジン - 1 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イル
オキシ] - フェニル} - ウレア

1 3 0 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6
- ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - 2 - フルオロ - フェニル) - ウレア

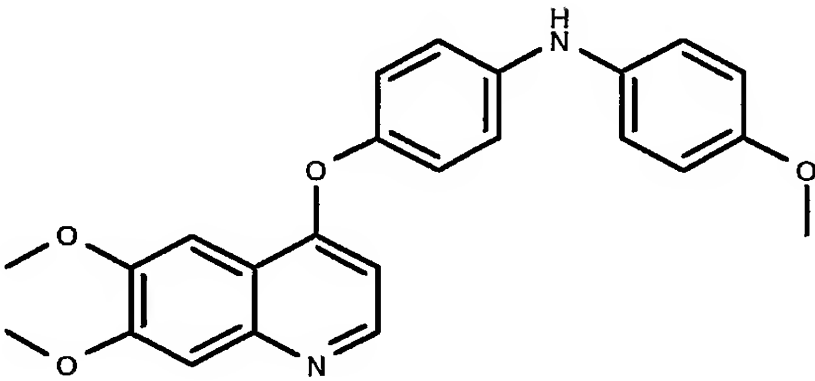
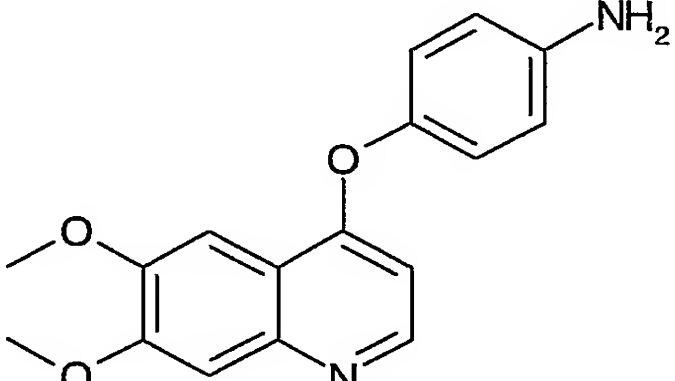
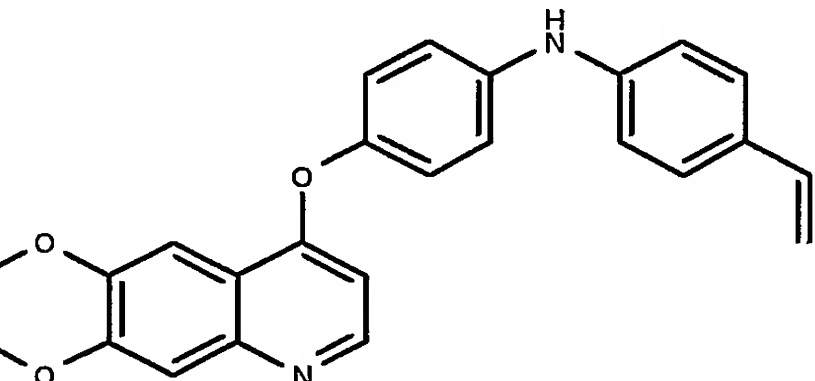
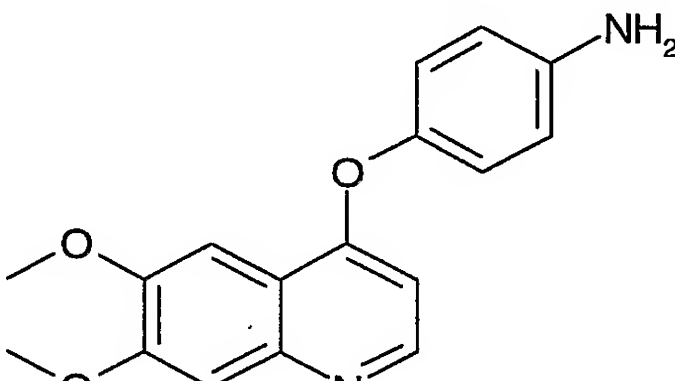
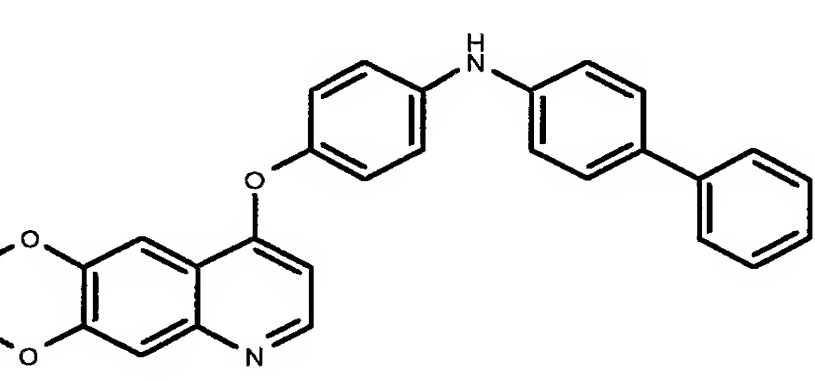
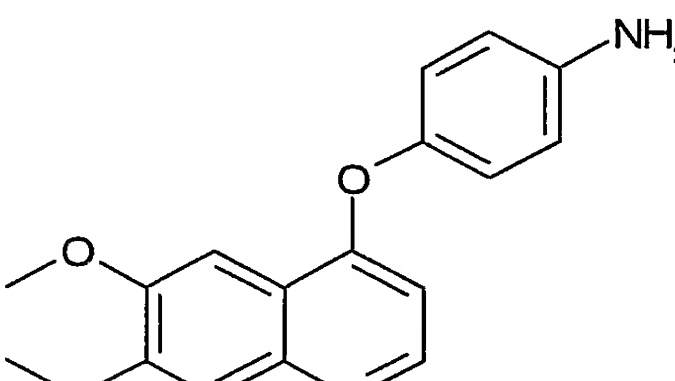
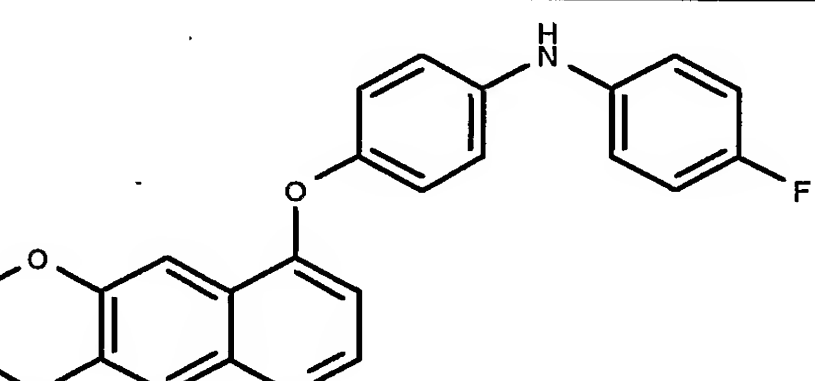
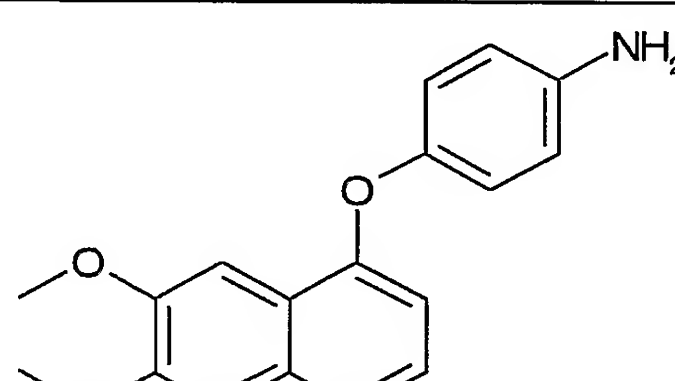
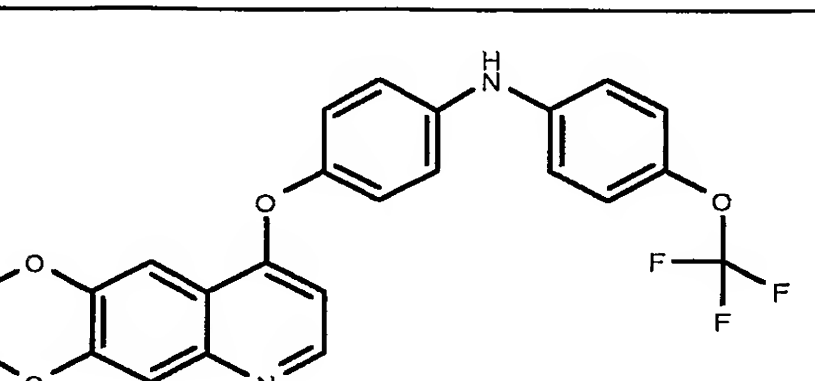
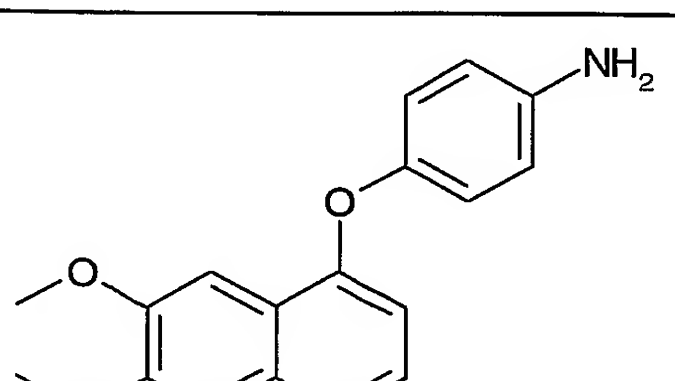
1 3 1 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - {6 -
メトキシ - 7 - [2 - (2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジン - 1 - イ
ル) - エトキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

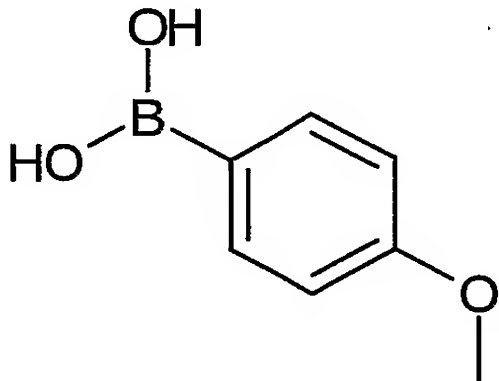
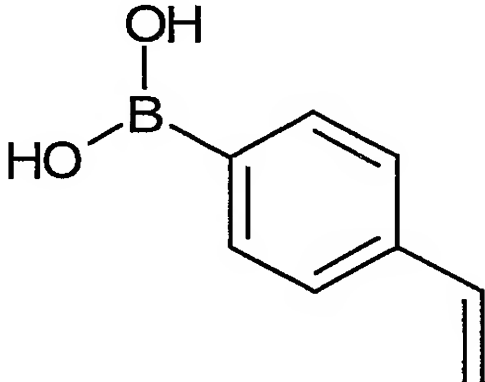
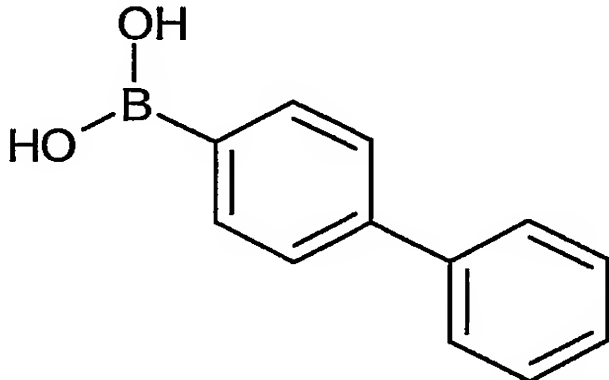
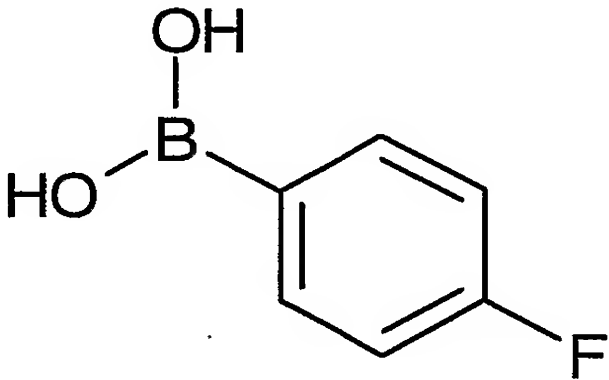
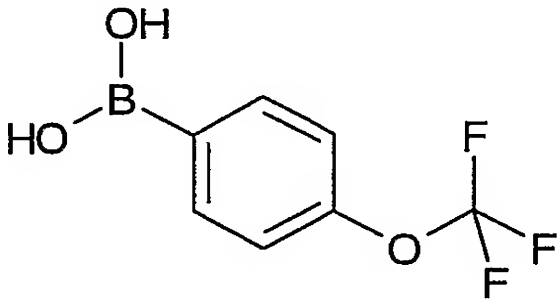
1 3 2 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2, 6
- ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - 3 - フルオロ - フェニル) - ウレア

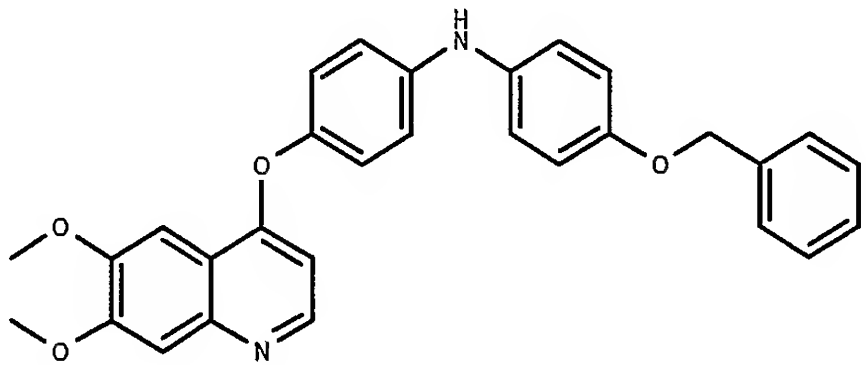
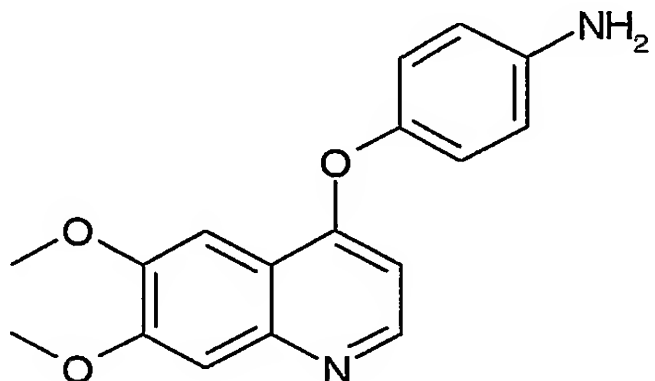
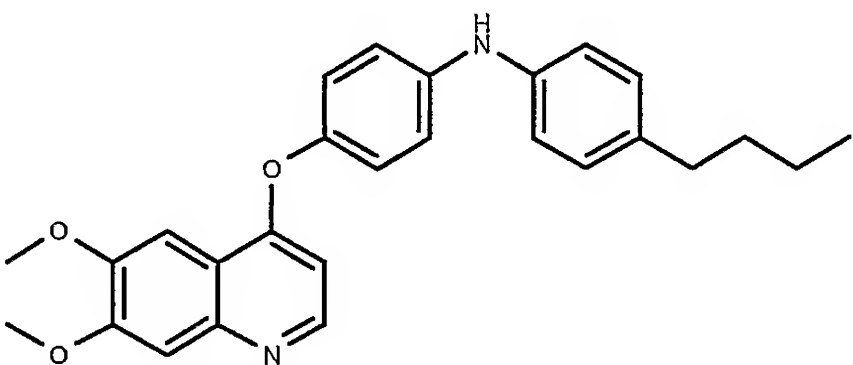
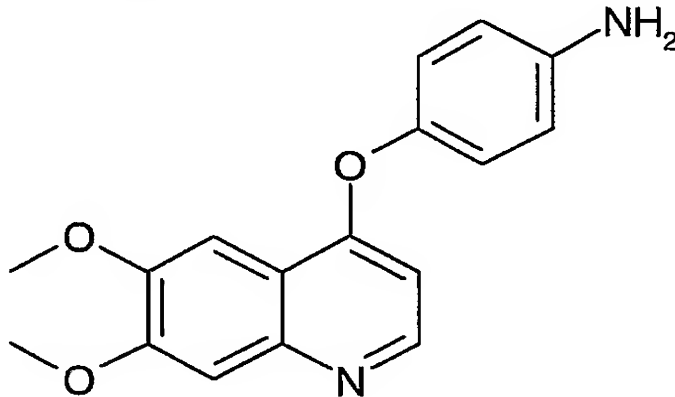
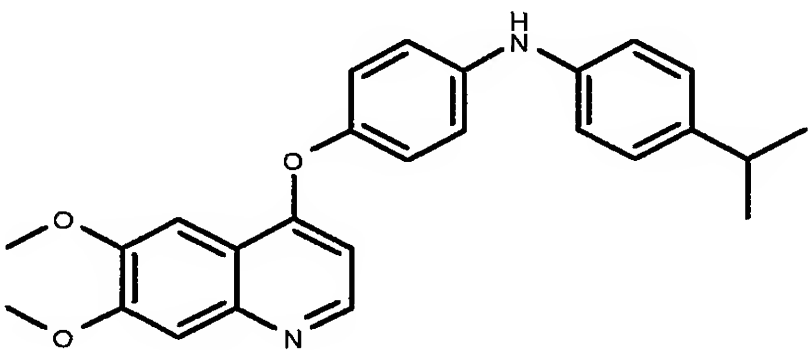
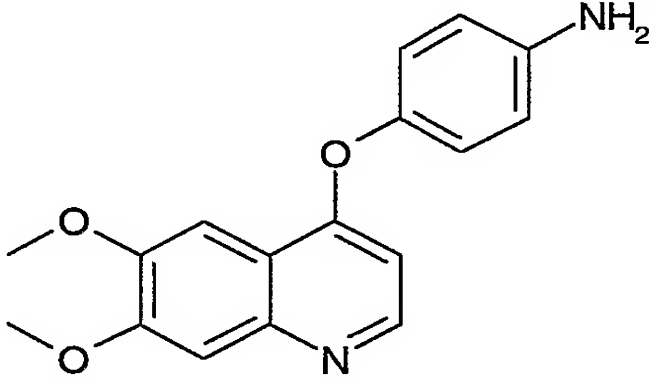
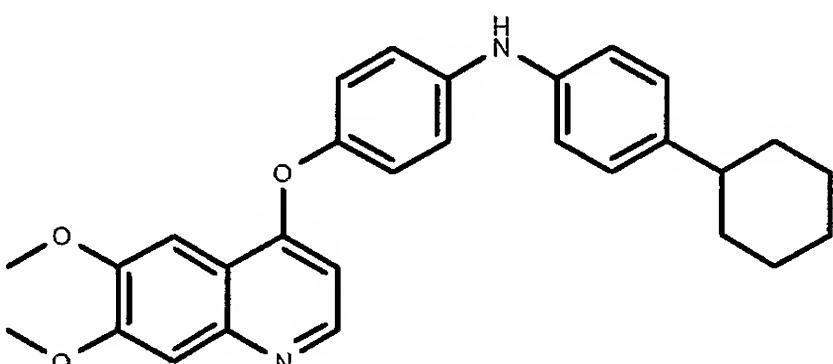
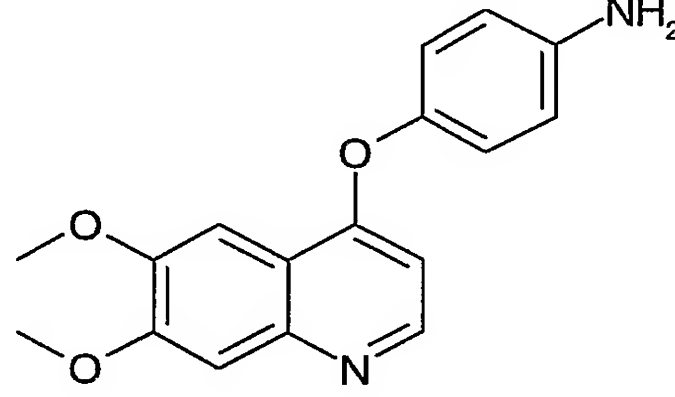
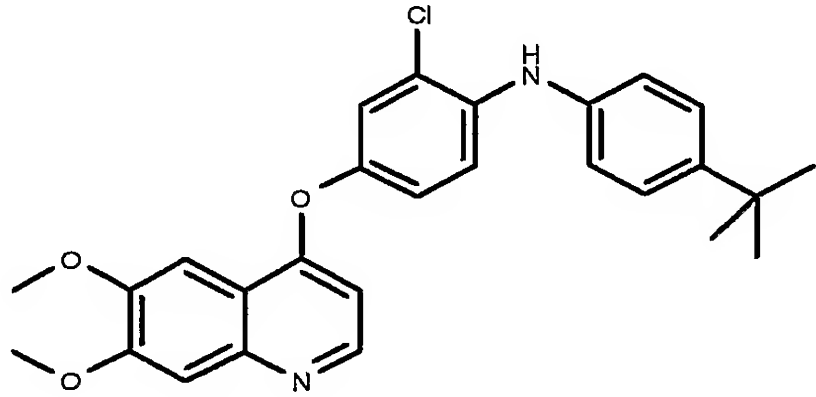
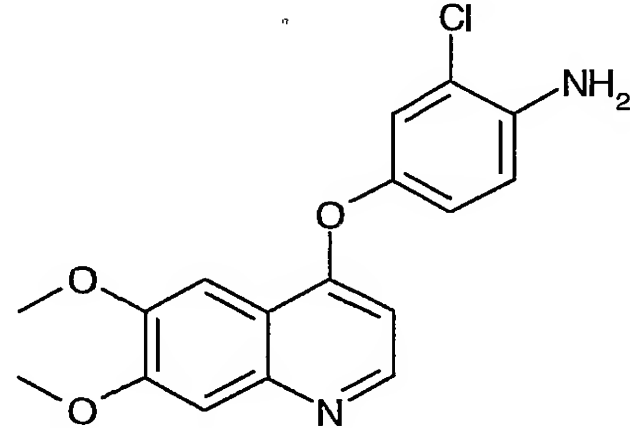
1 3 3 : 1 - (3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシル) - 3 - { 2 - フルオロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (2 - モルホリン - 4 - イル - エトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - ウレア

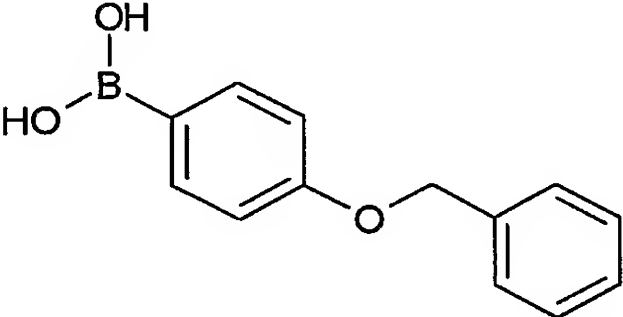
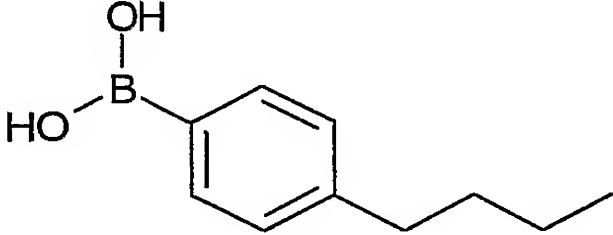
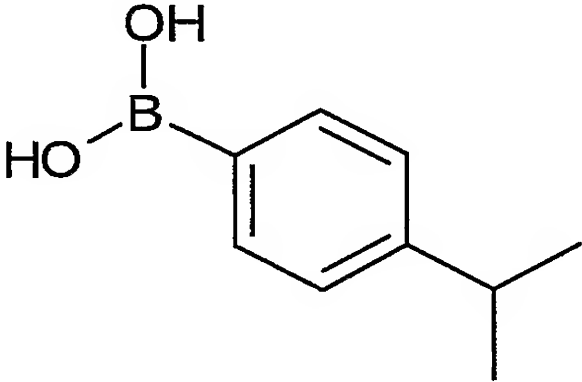
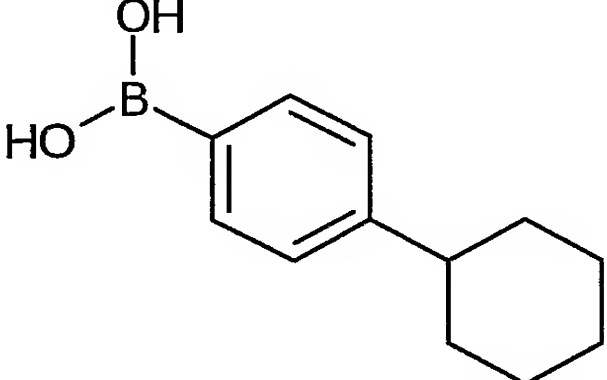
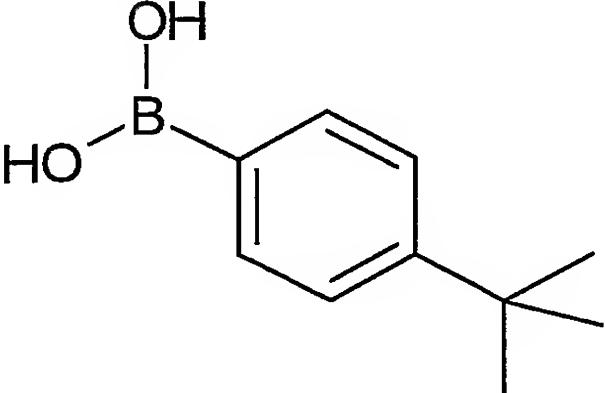
1 3 4 : 1 - (3 , 3 - ジメチル - シクロヘキシル) - 3 - (4 - { 7 - [2 - (2 , 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ } - 2 - フルオロ - フェニル) - ウレア

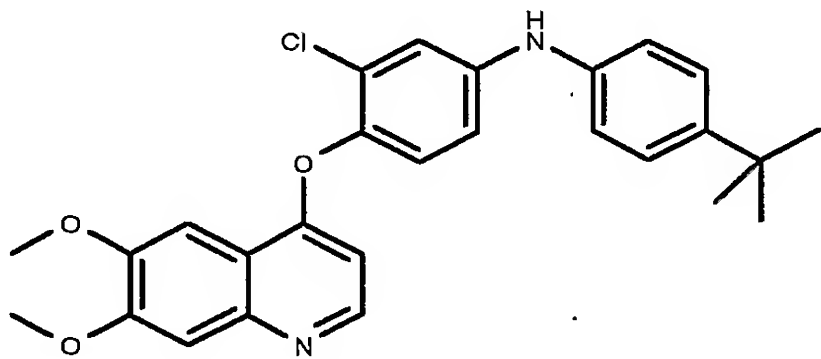
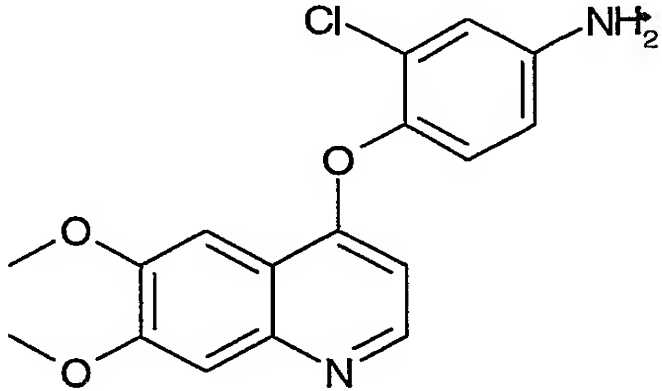
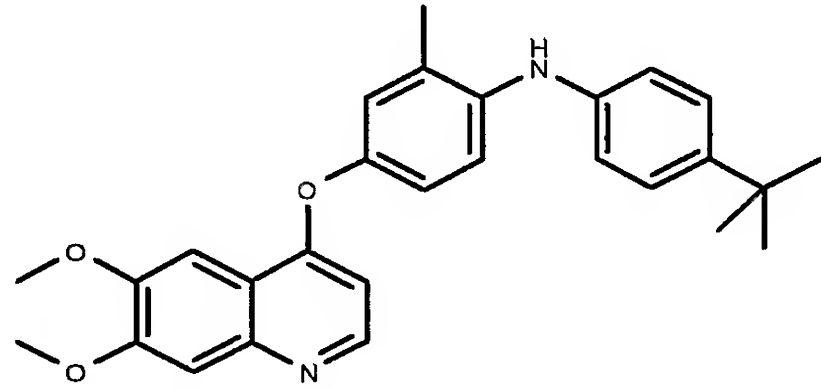
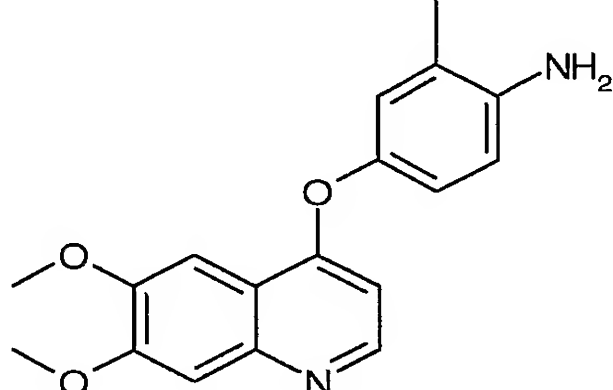
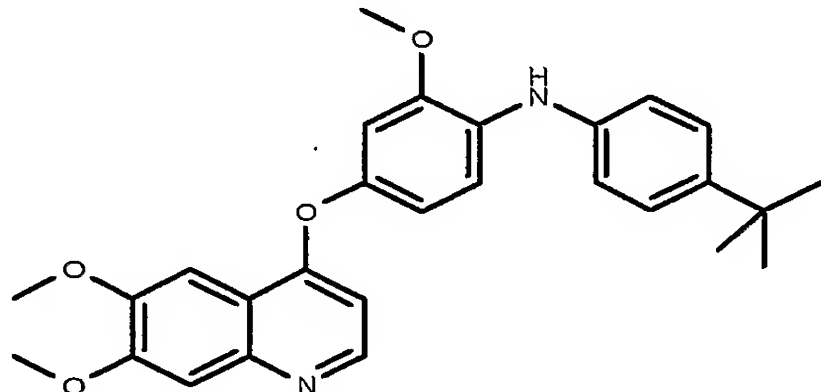
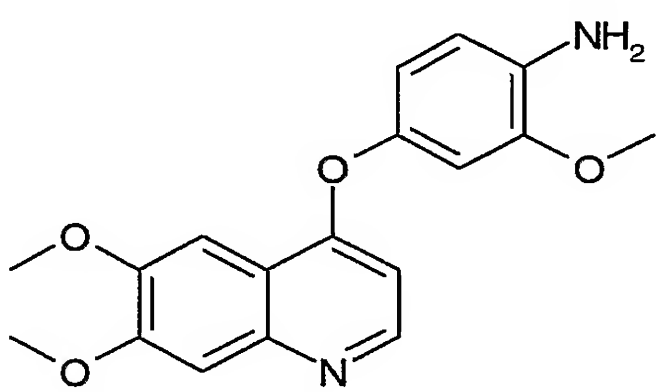
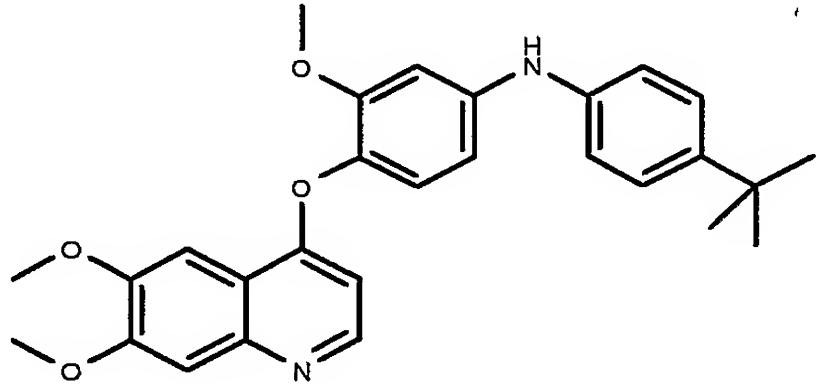
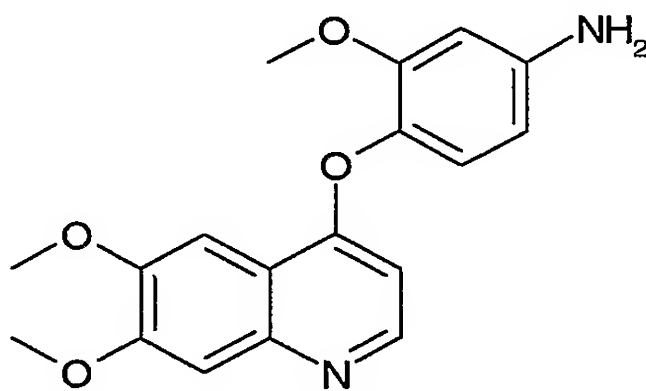
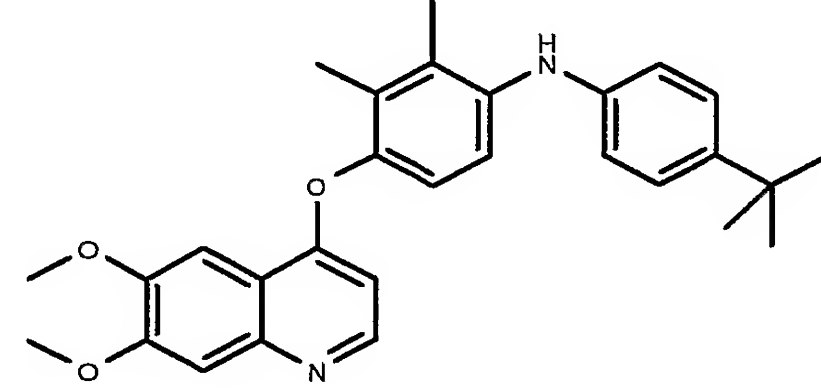
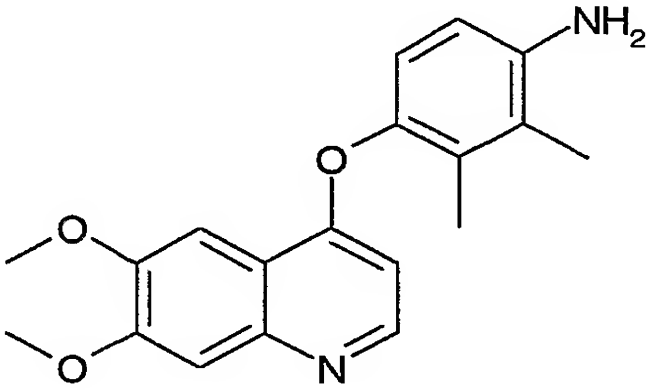
これらの化合物の化学構造、出発原料、合成方法、および物質を特定するデータを下記に示す。合成方法の欄に記載の数字は、記載された化合物番号の合成例に従って化合物が合成されたことを示す。

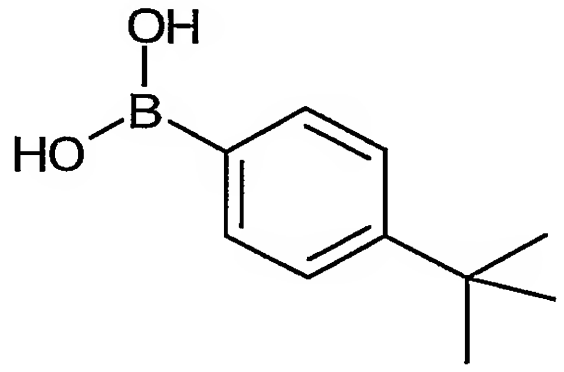
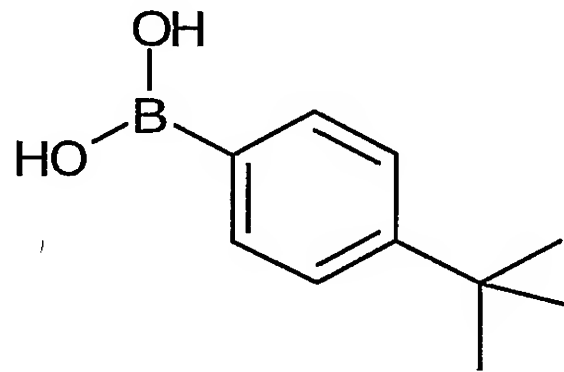
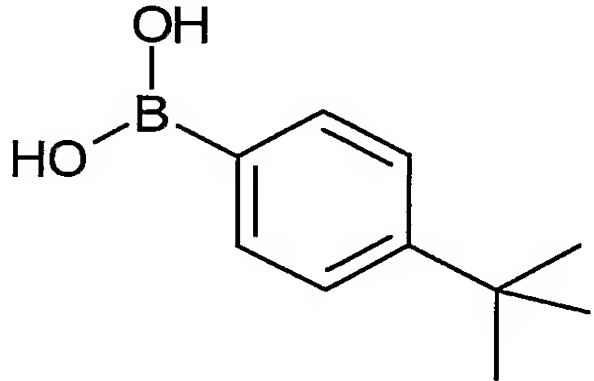
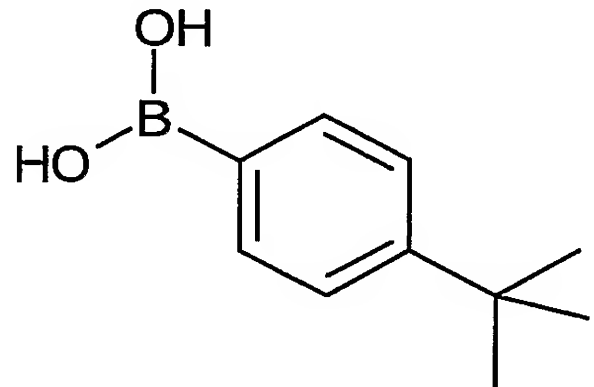
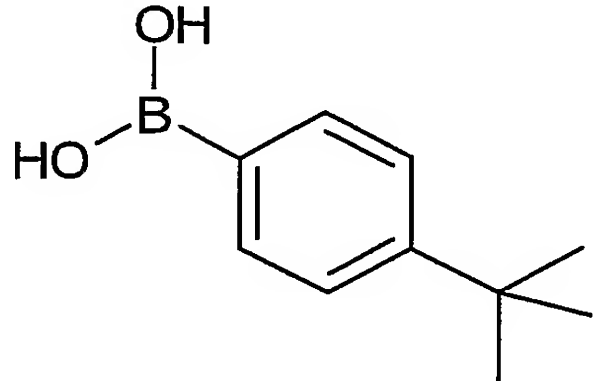
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
1		
2		
3		
4		
6		

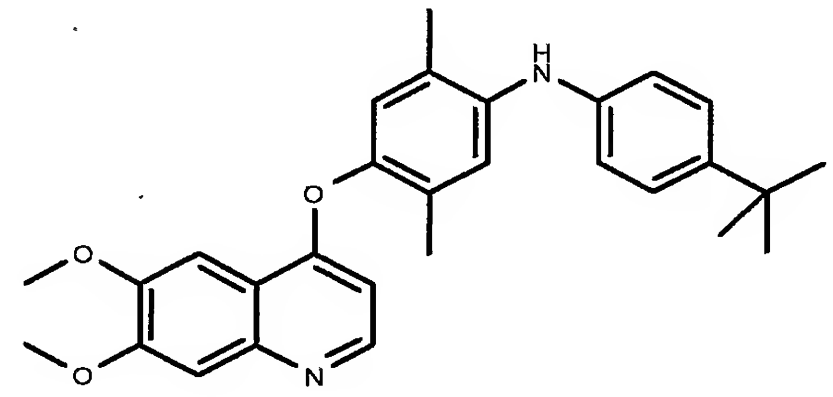
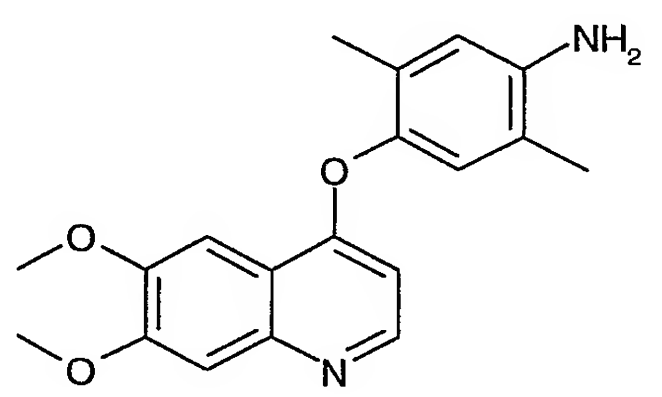
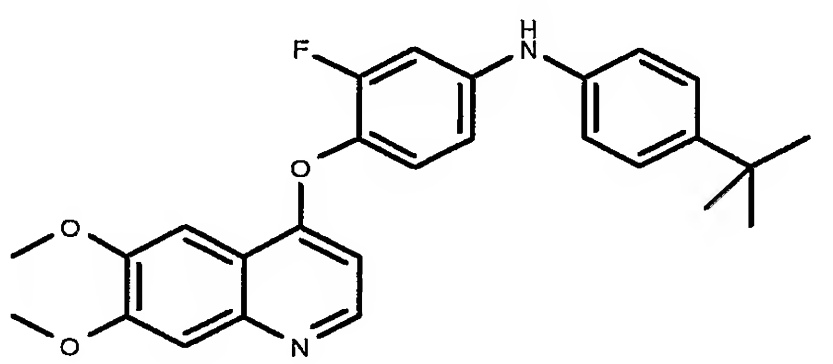
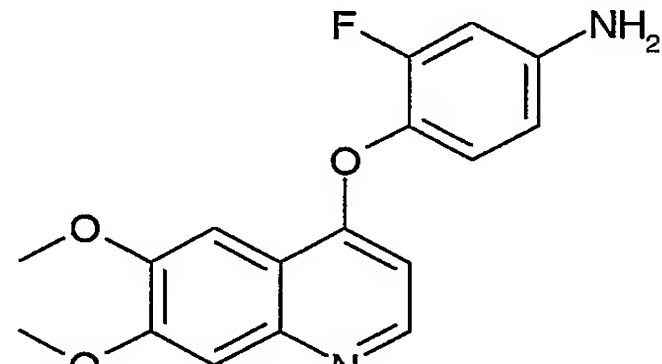
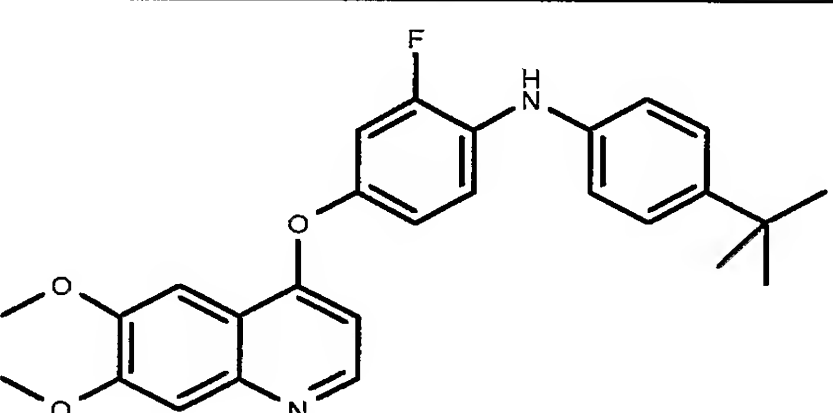
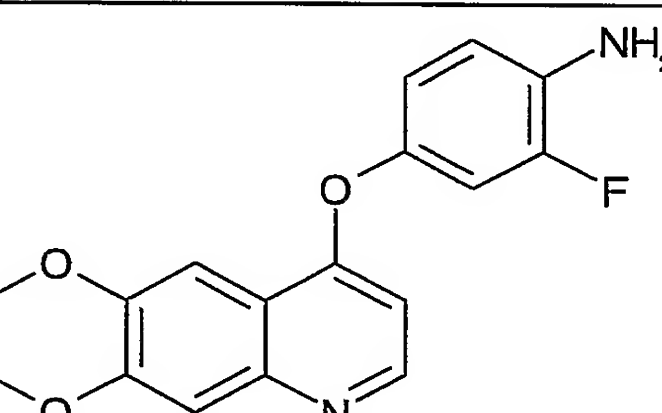
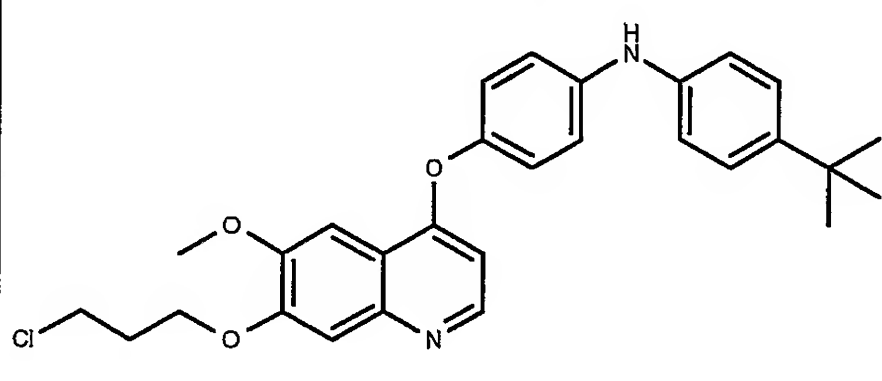
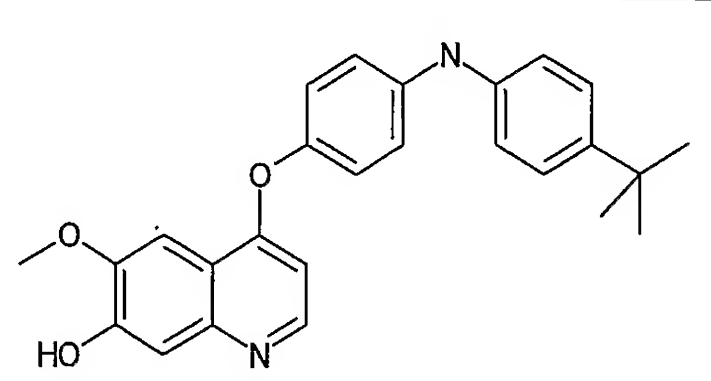
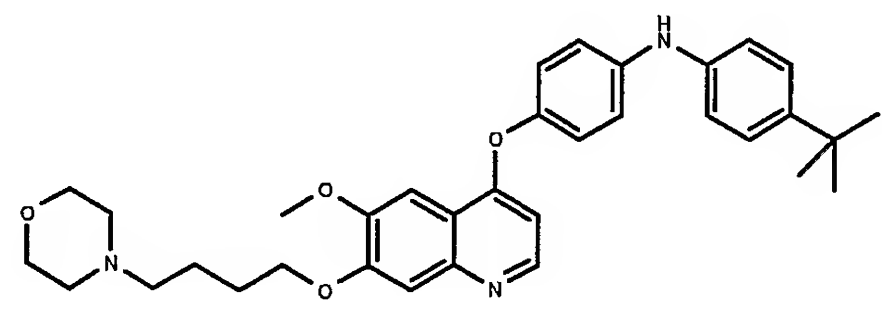
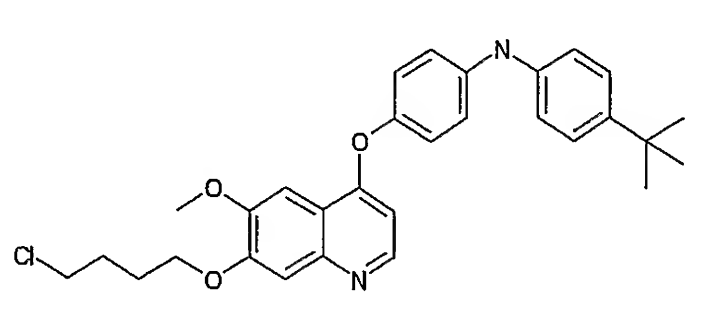
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
1		403[M+H] ⁺	5
2		399[M+H] ⁺	5
3		449[M+H] ⁺	5
4		391[M+H] ⁺	5
6		457[M+H] ⁺	5

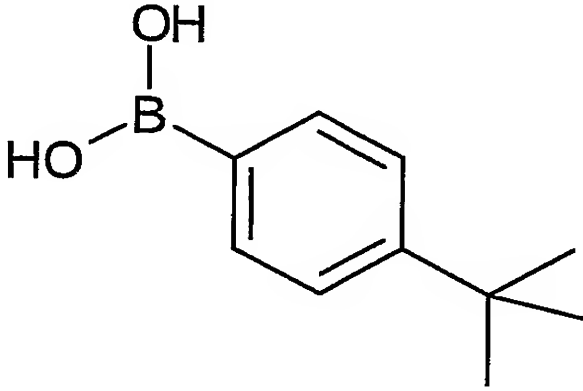
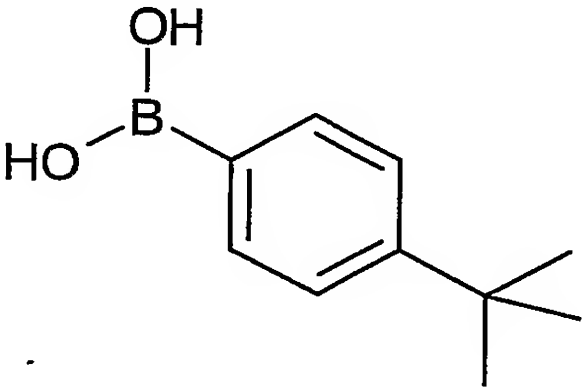
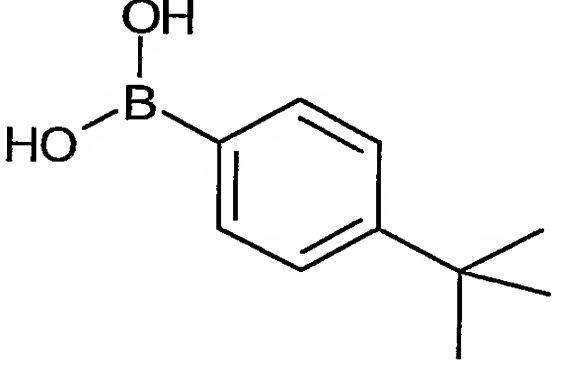
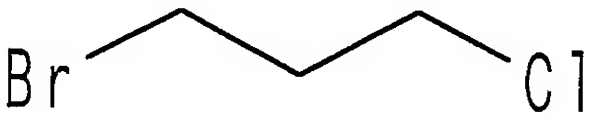
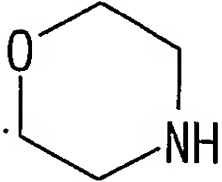
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
7		
8		
9		
10		
11		

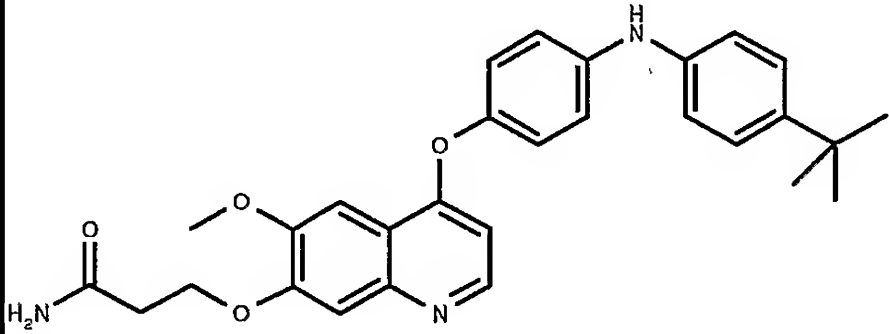
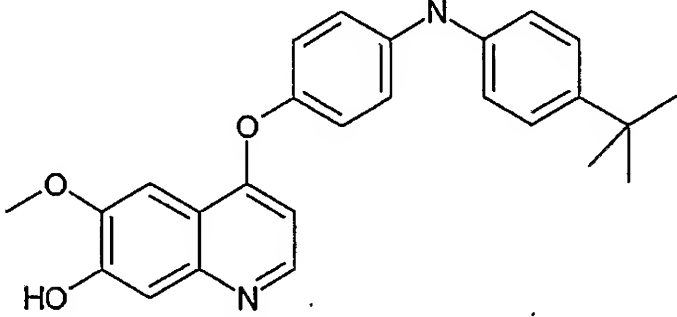
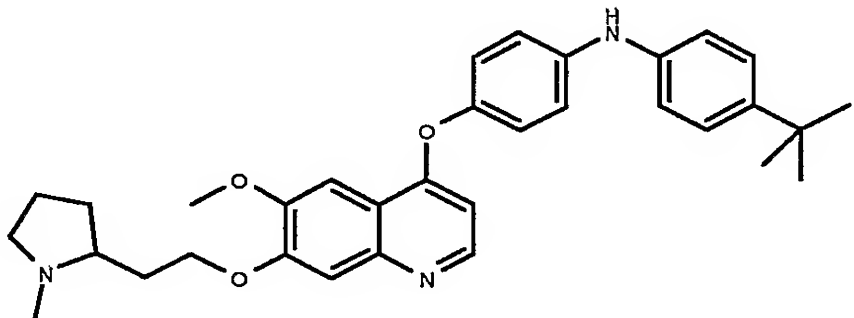
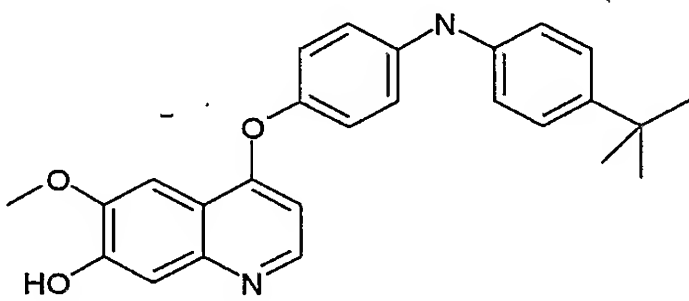
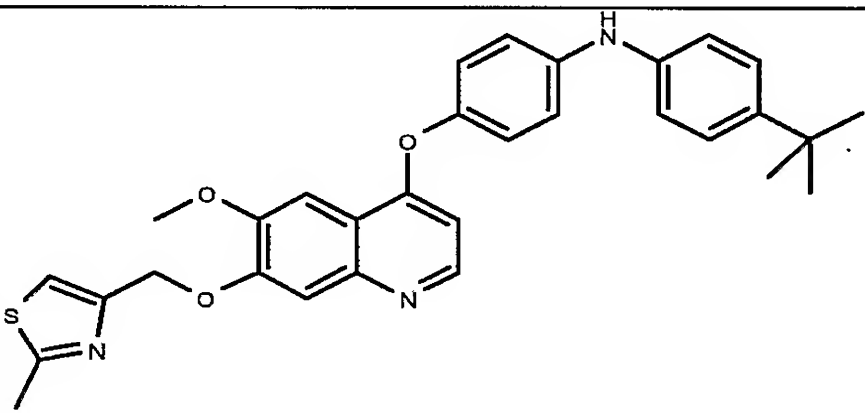
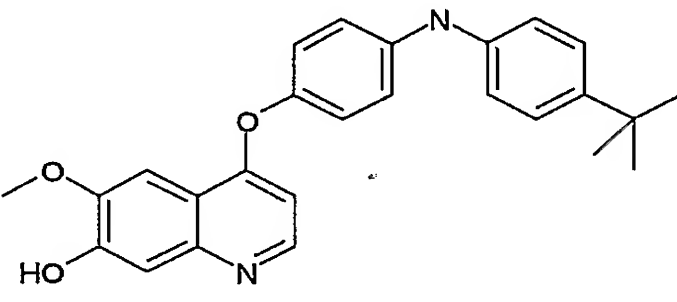
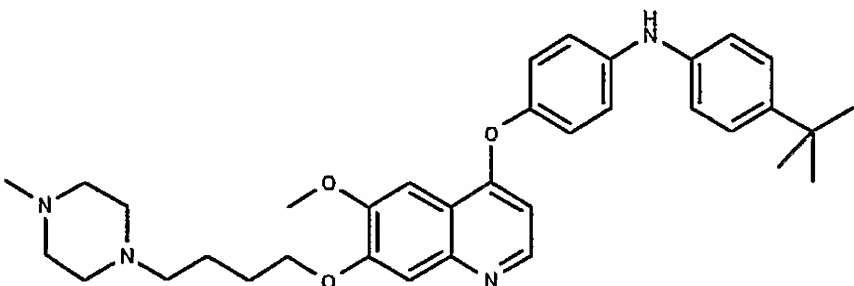
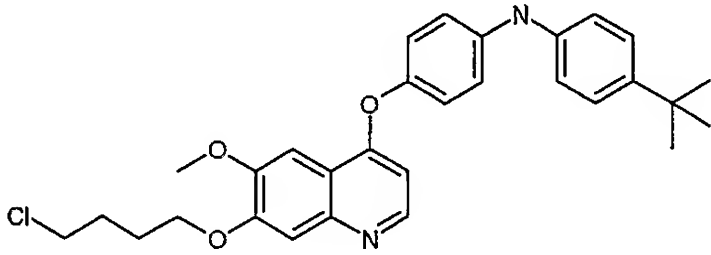
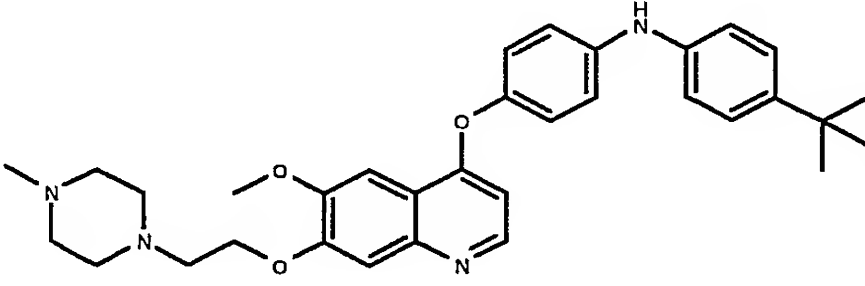
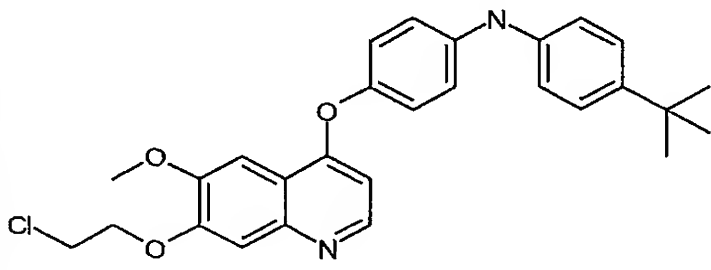
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
7		479[M+H] ⁺	5
8		429[M+H] ⁺	5
9		415[M+H] ⁺	5
10		455[M+H] ⁺	5
11		497[M+Cl] ⁻	5

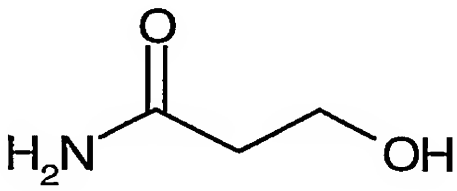
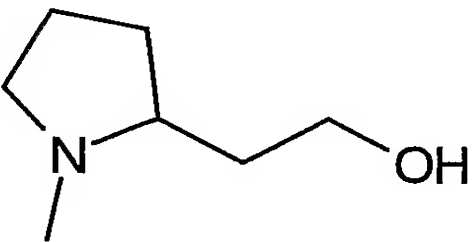
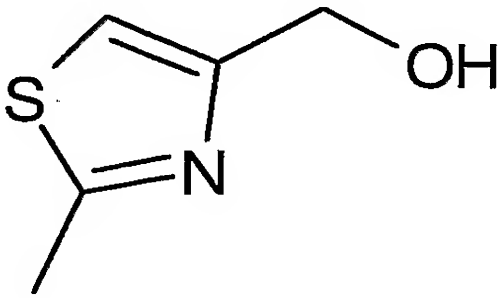
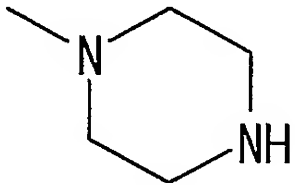
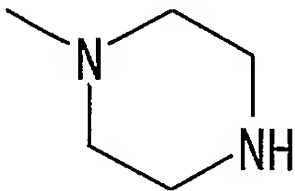
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
12		
13		
14		
15		
16		

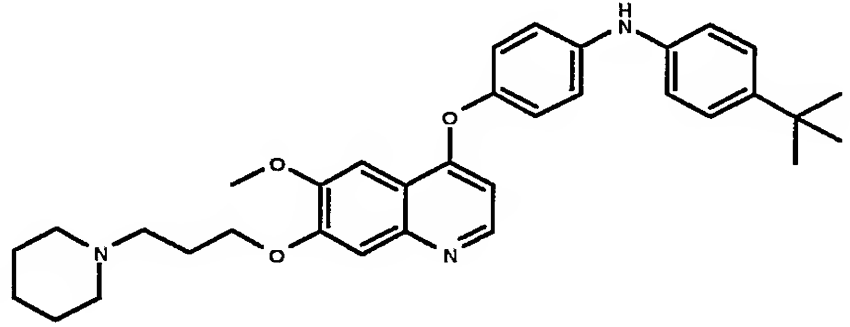
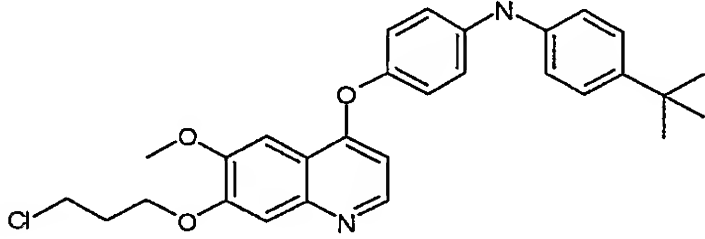
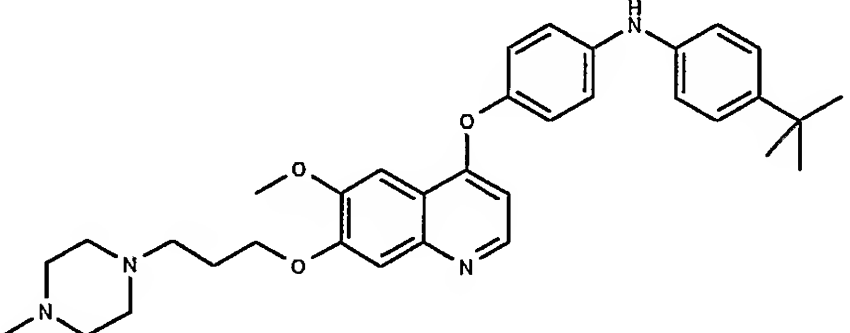
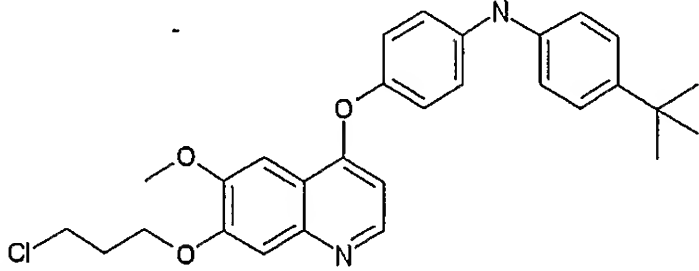
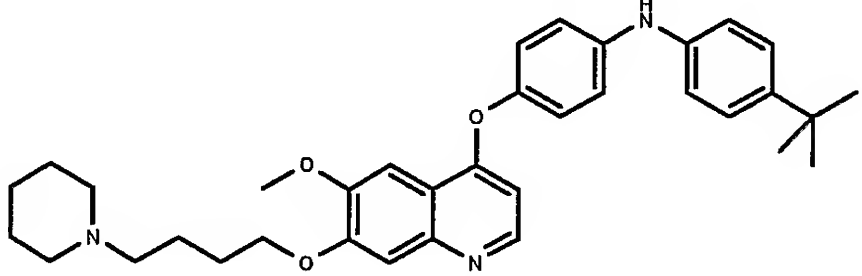
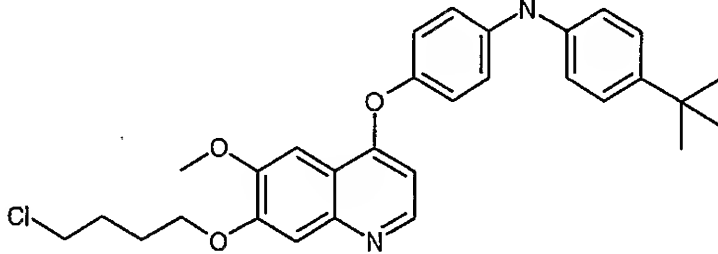
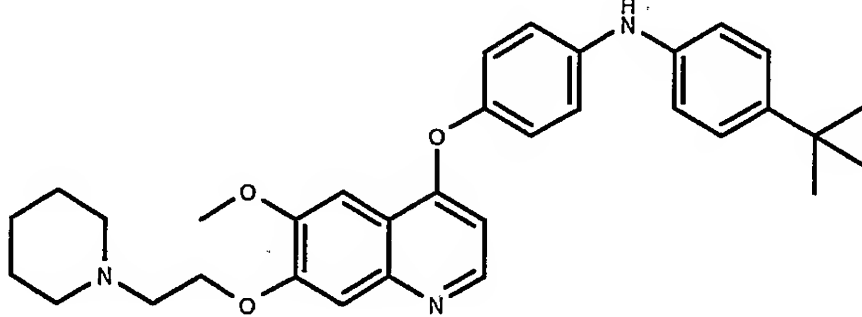
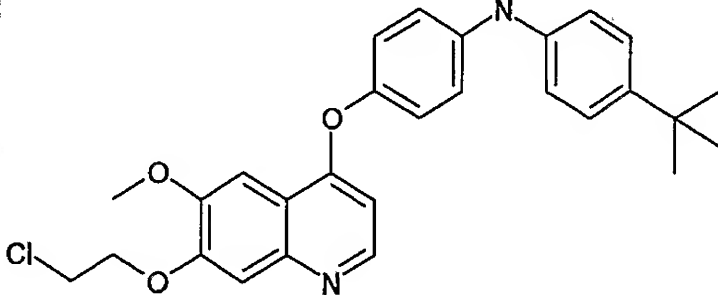
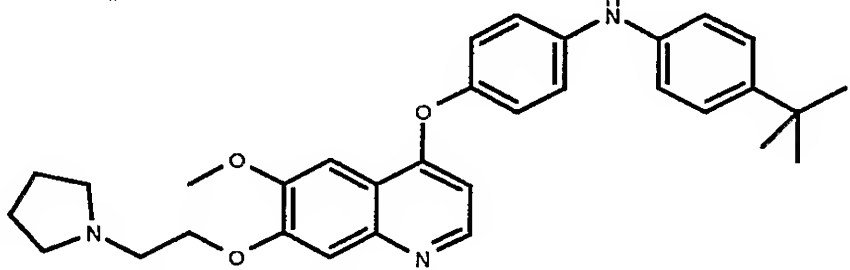
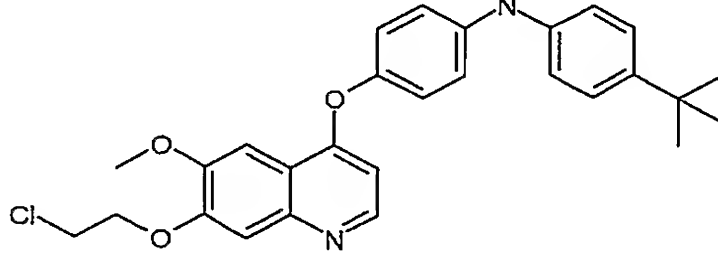
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
12		497[M+Cl] ⁻	5
13		478[M+Cl] ⁻	5
14		493[M+Cl] ⁻	5
15		493[M+Cl] ⁻	5
16		491[M+Cl] ⁻	5

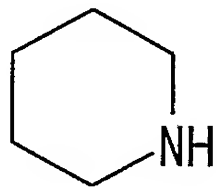
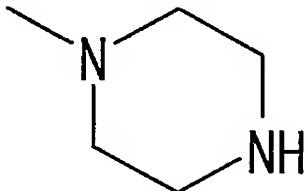
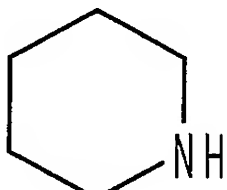
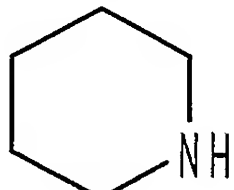
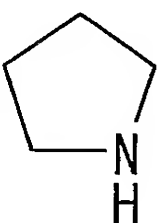
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
17		
18		
19		
23		
25		

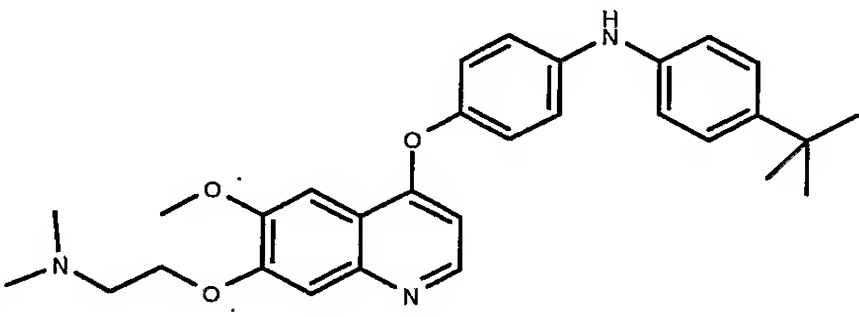
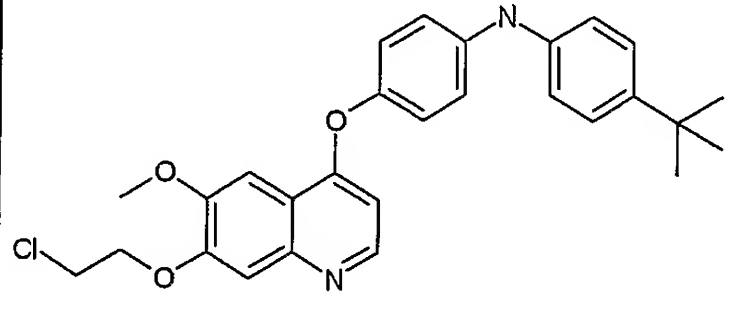
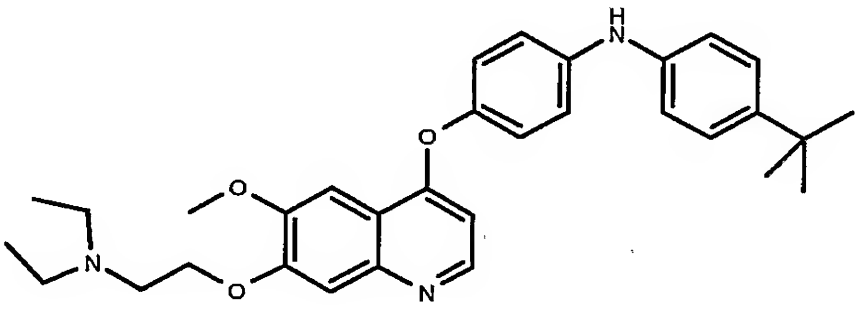
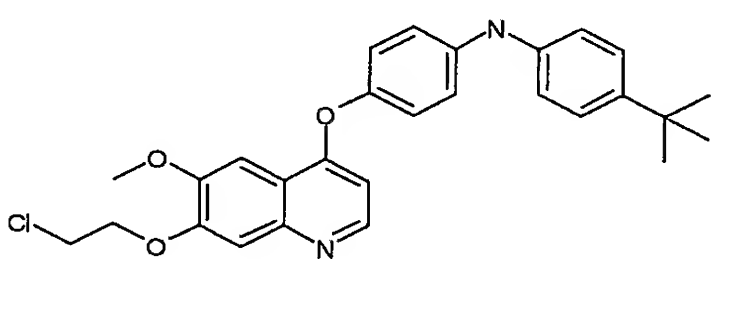
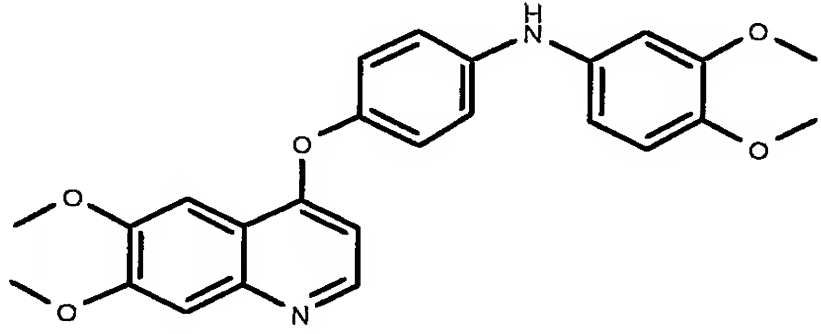
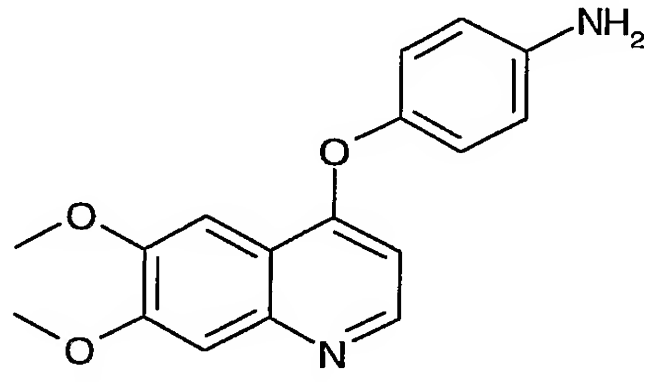
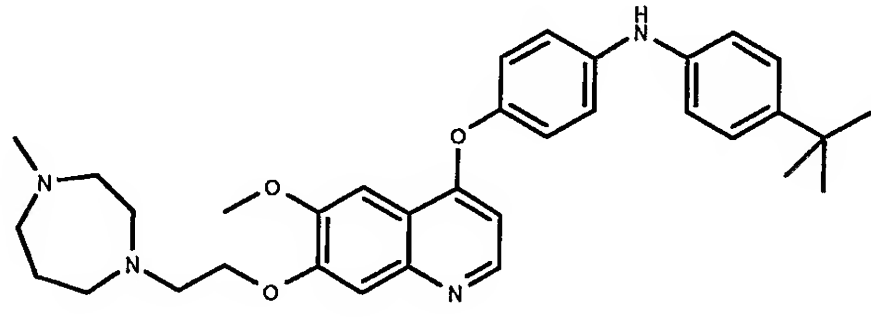
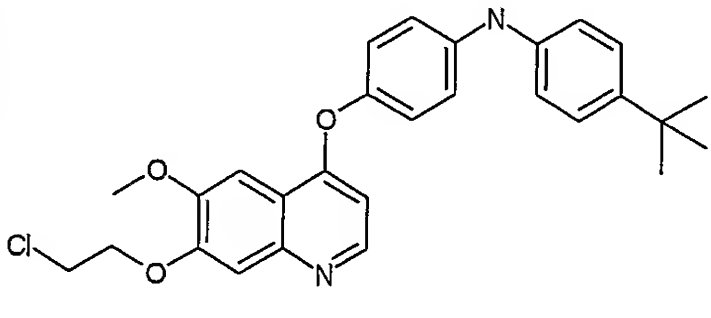
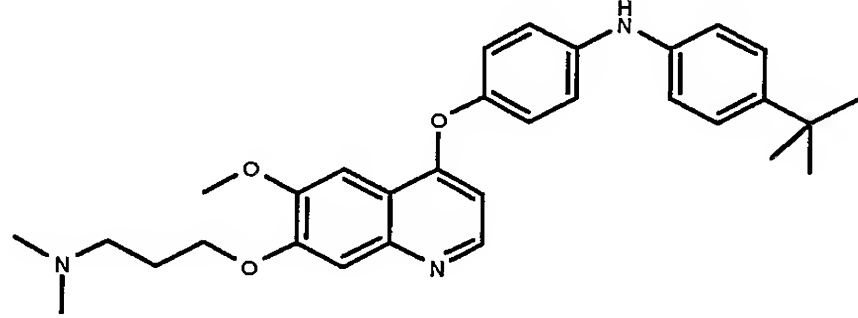
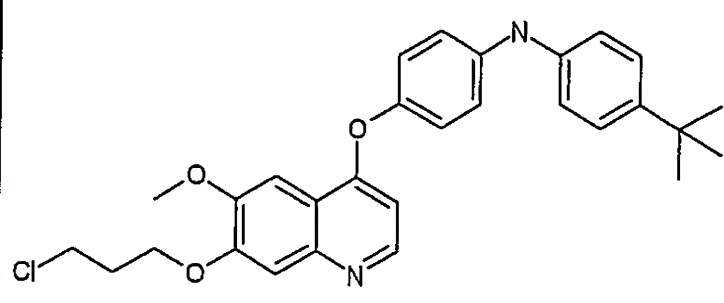
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
17		491[M+Cl] ⁻	5
18		445[M-H] ⁻	5
19		445[M-H] ⁻	5
23		491[M+H] ⁺	22
25		556[M+H] ⁺	24

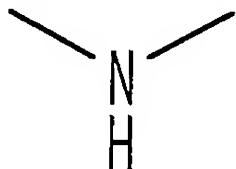
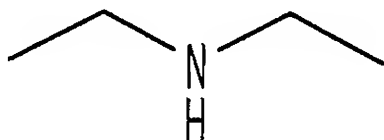
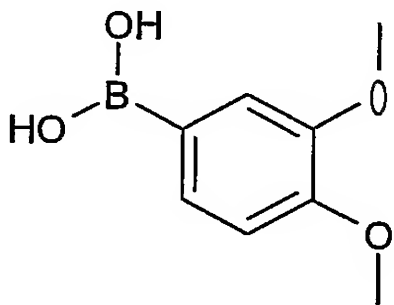
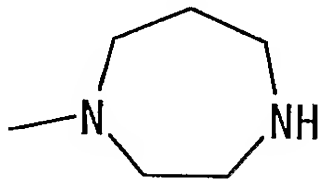
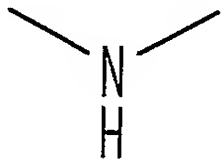
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
26		
27		
28		
29		
33		

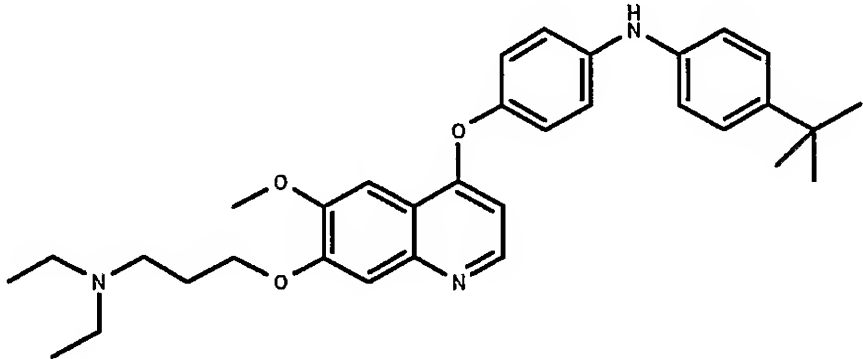
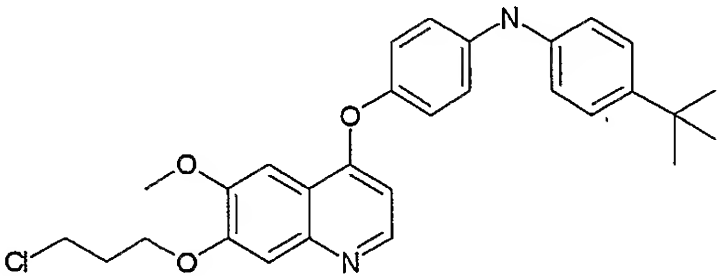
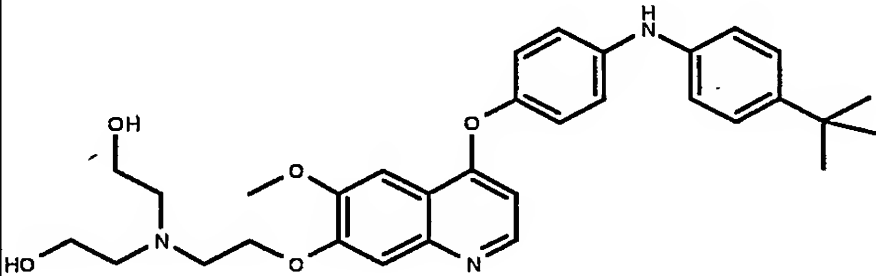
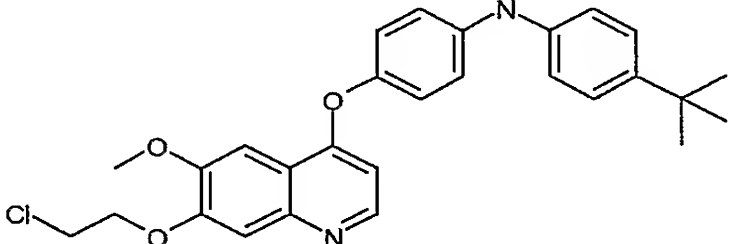
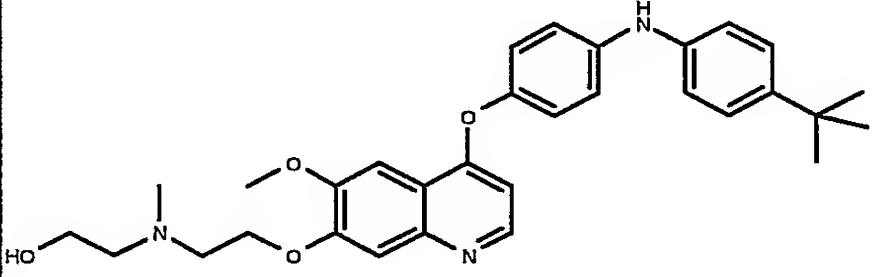
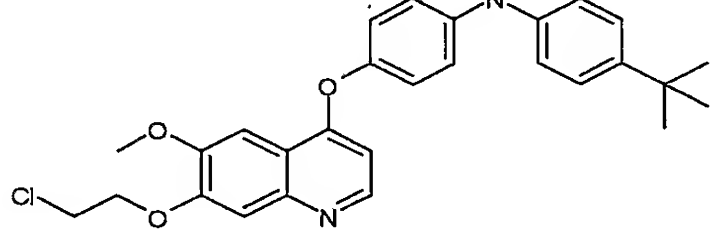
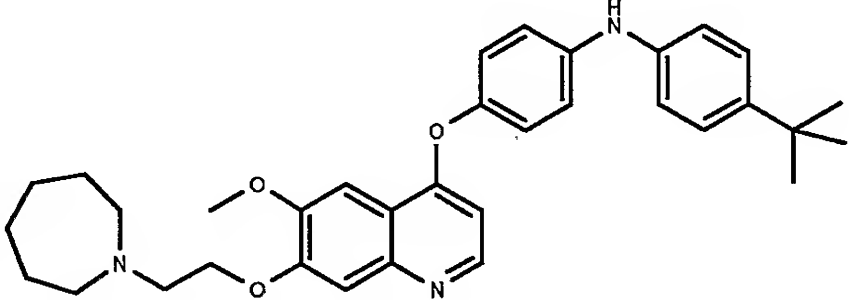
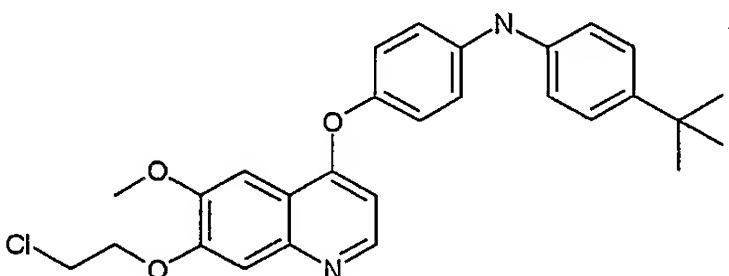
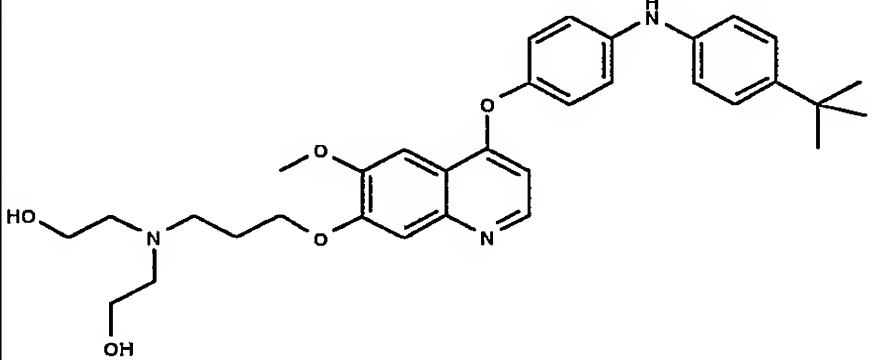
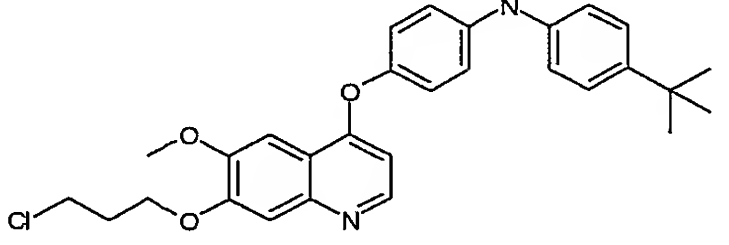
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
26		508[M+Na] ⁺	42
27		526[M+H] ⁺	42
28		526[M+H] ⁺	42
29		569[M+H] ⁺	24
33		563[M+Na] ⁺	24

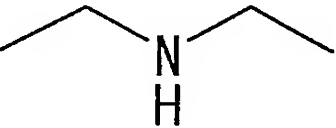
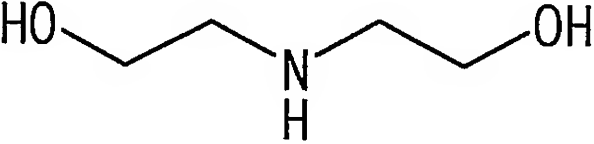
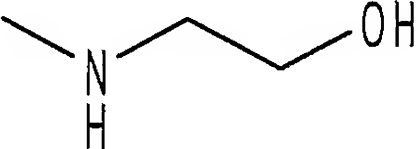
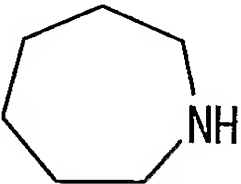
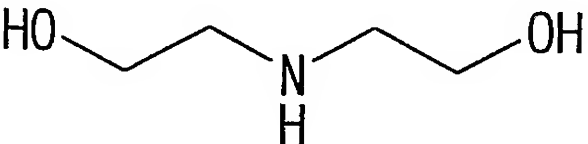
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
34		
35		
36		
38		
39		

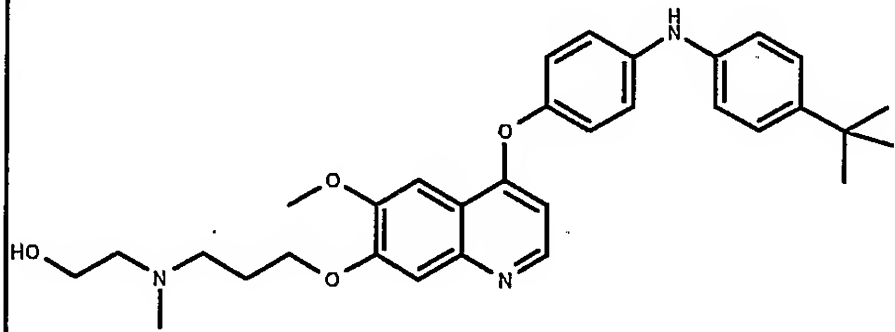
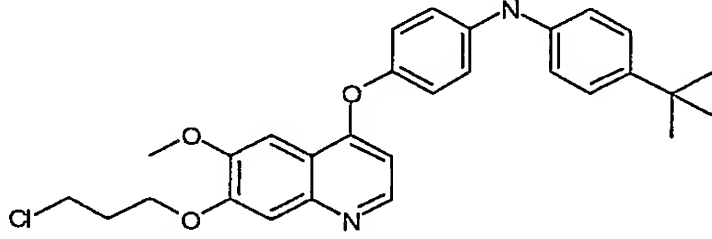
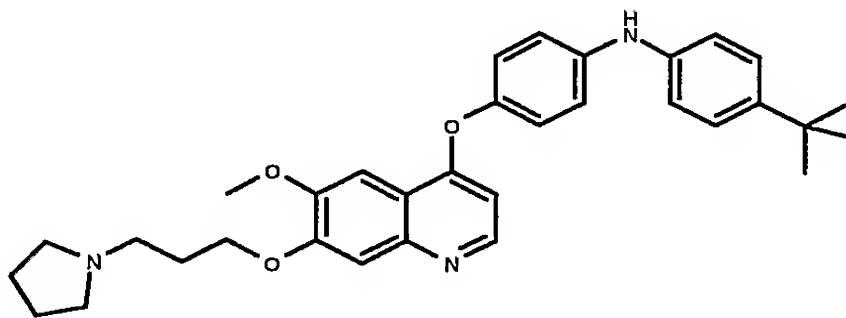
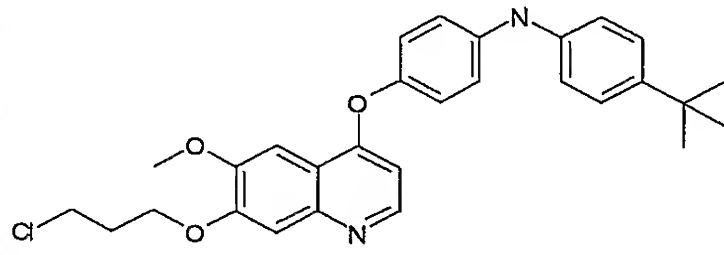
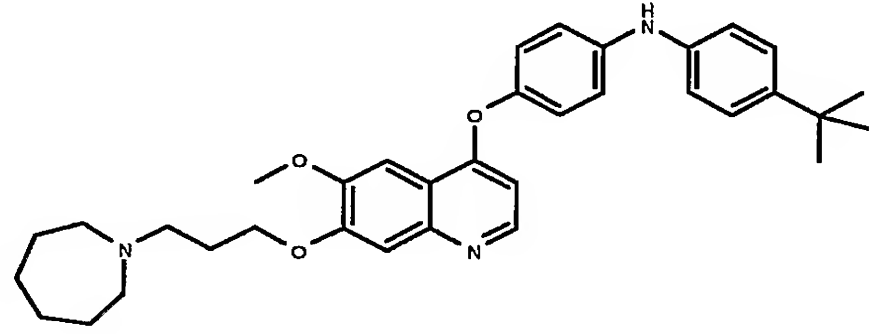
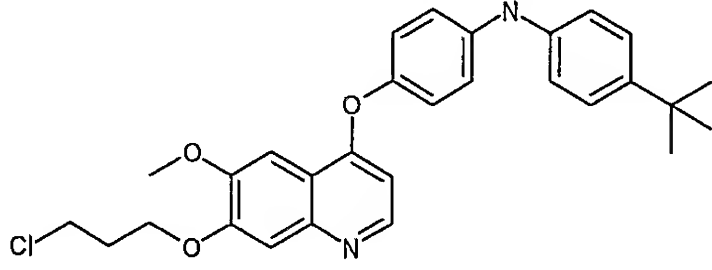
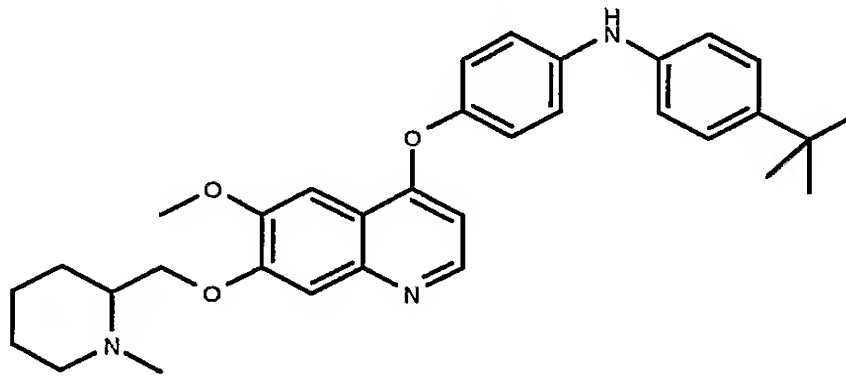
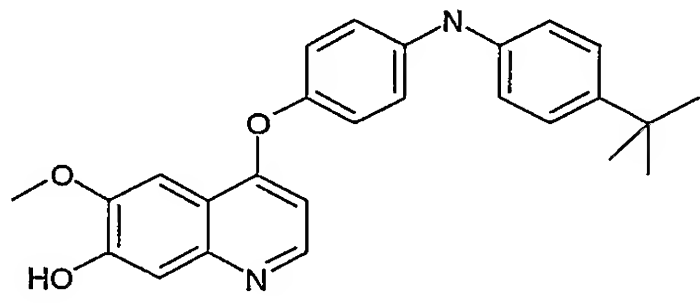
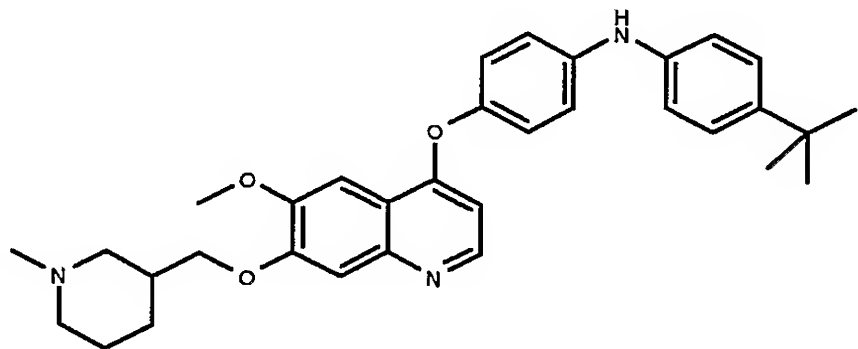
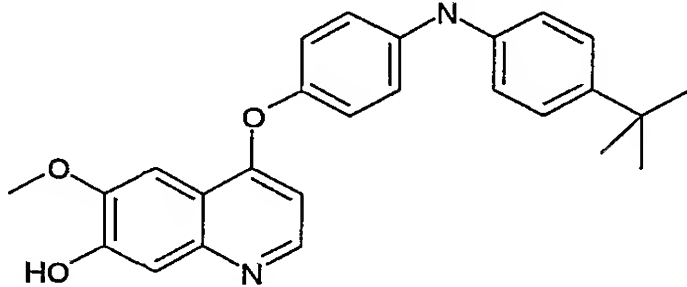
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
34		540[M+H] ⁺	24
35		555[M+H] ⁺	24
36		554[M+H] ⁺	24
38		526[M+H] ⁺	24
39		512[M+H] ⁺	24

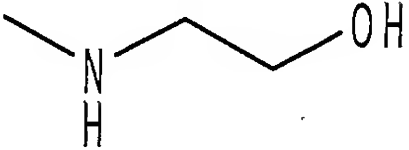
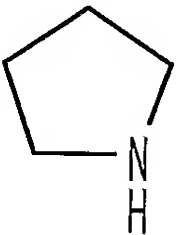
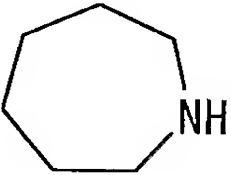
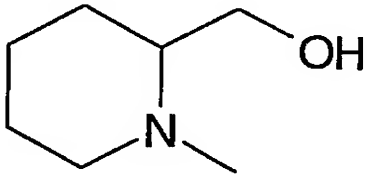
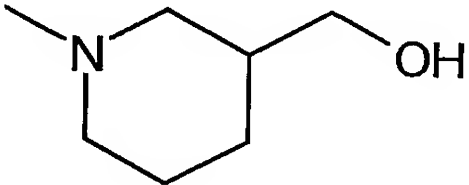
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
40		
41		
43		
45		
46		

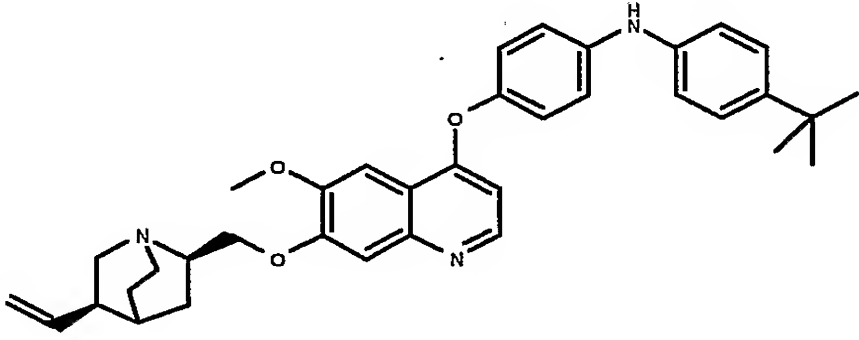
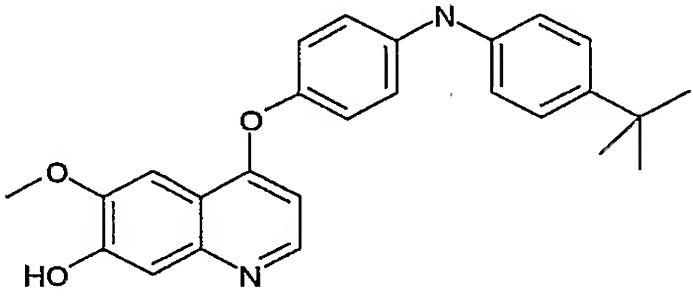
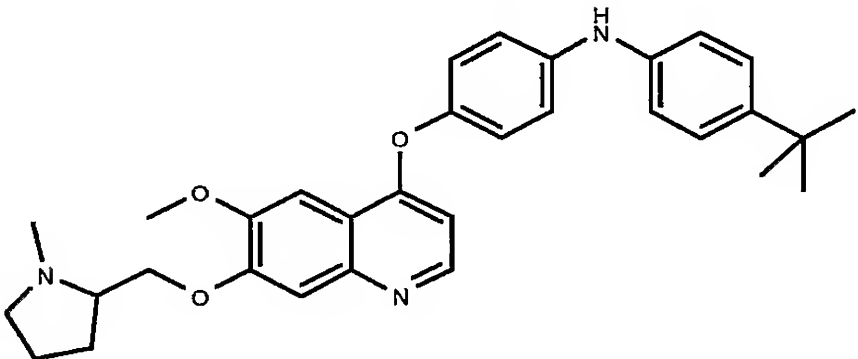
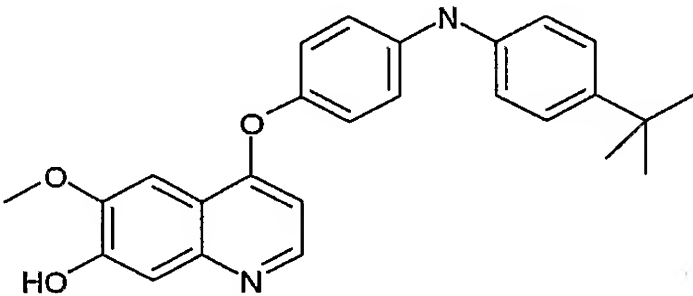
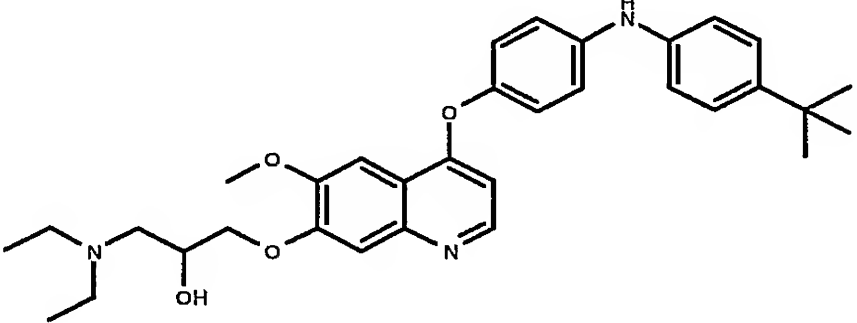
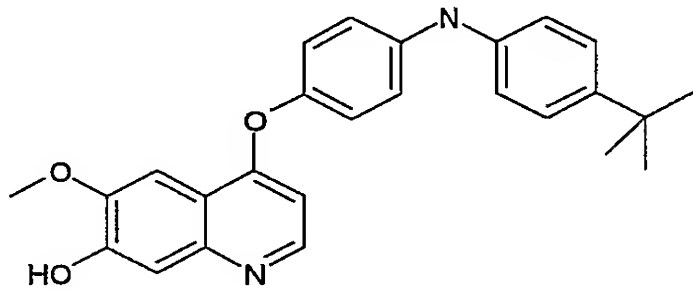
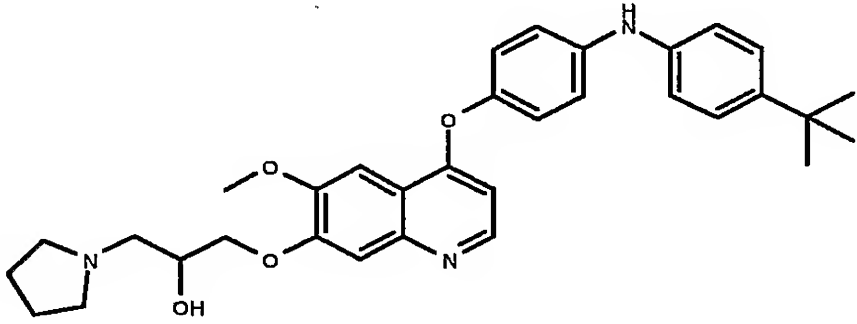
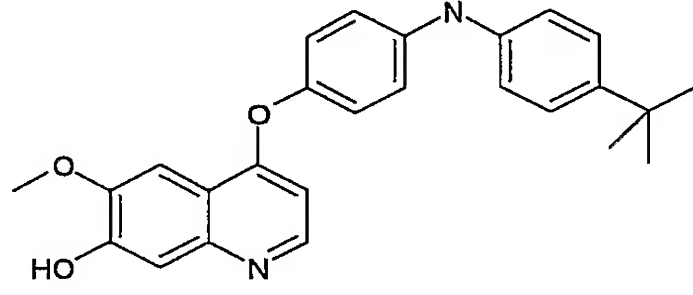
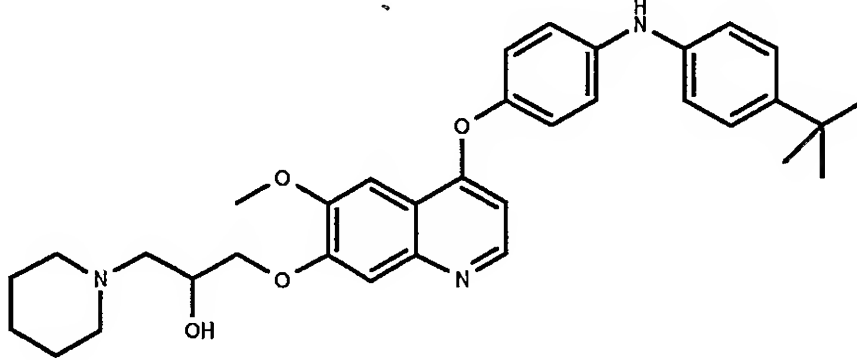
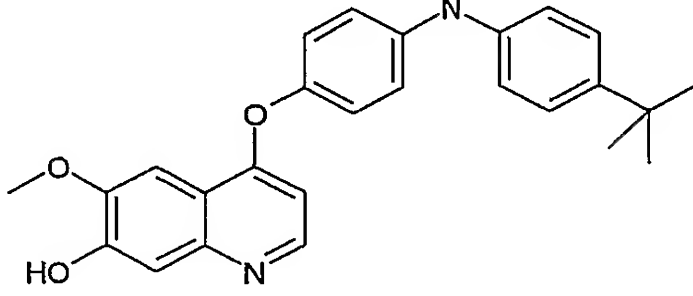
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
40		486[M+H] ⁺	24
41		514[M+H] ⁺	24
43		467[M+Cl] ⁻	5
45		555[M+H] ⁺	24
46		500[M+H] ⁺	24

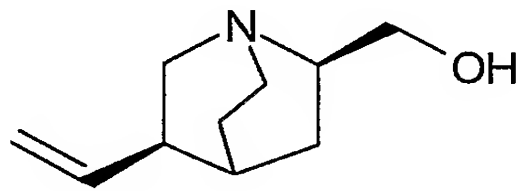
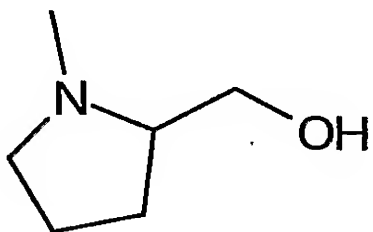
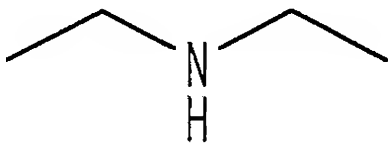
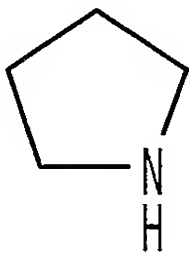
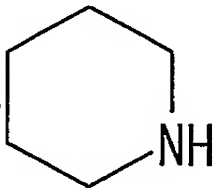
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
47		
48		
49		
50		
51		

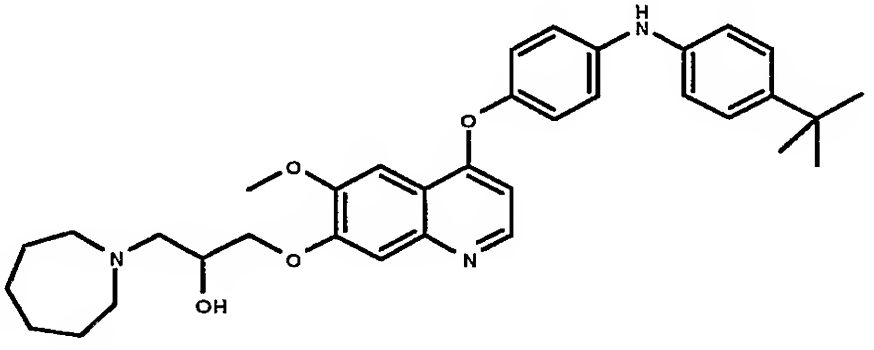
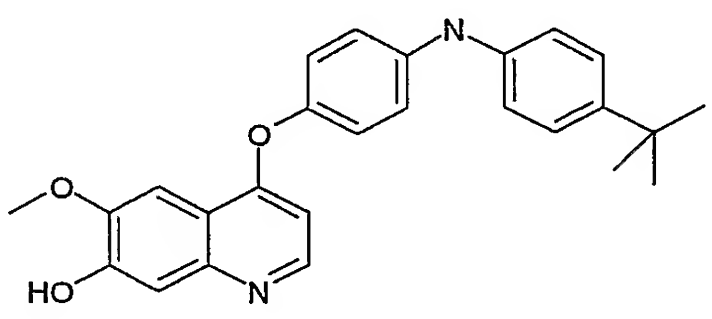
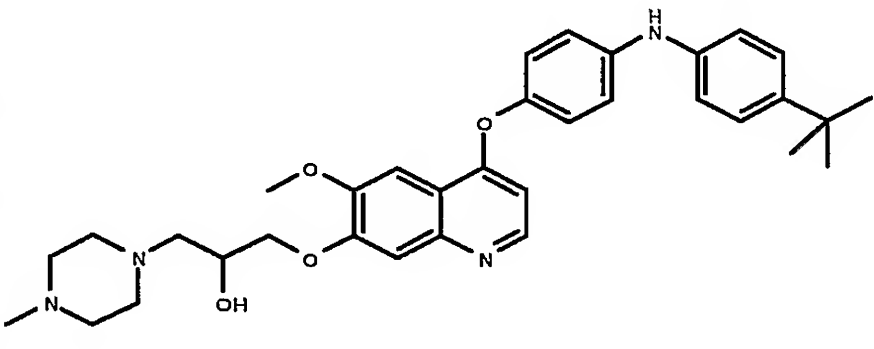
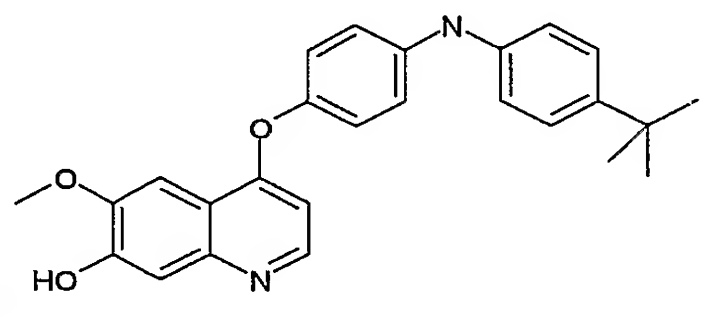
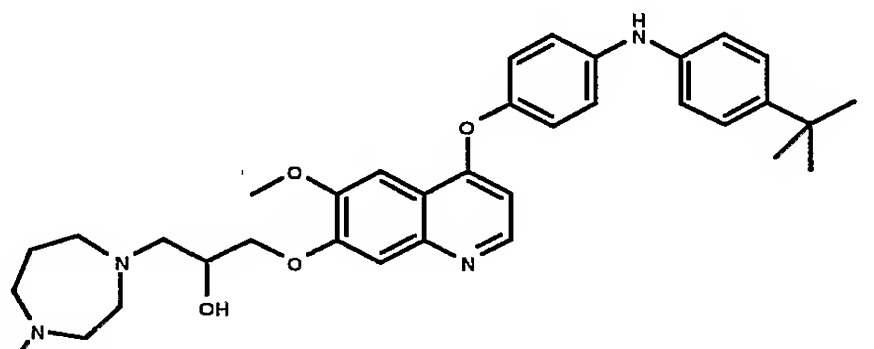
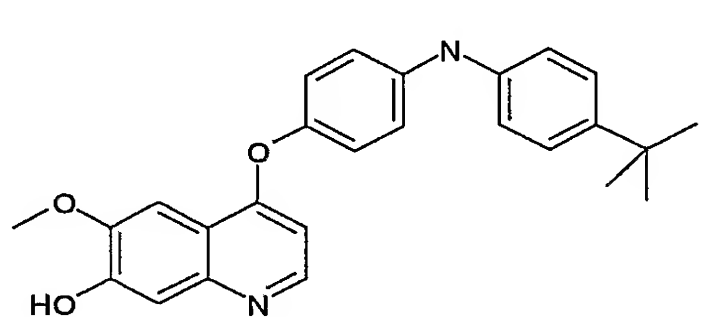
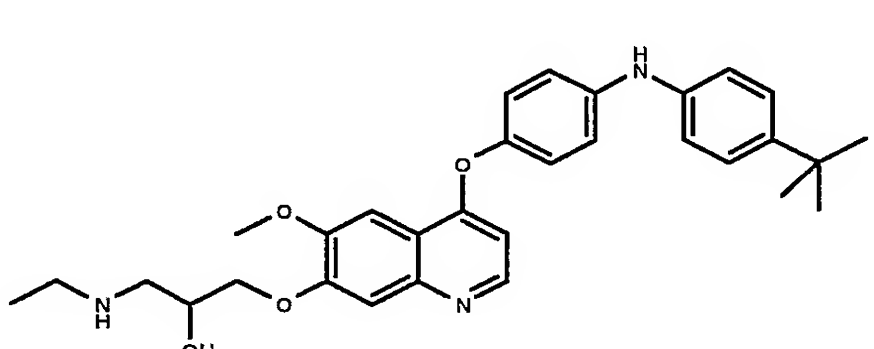
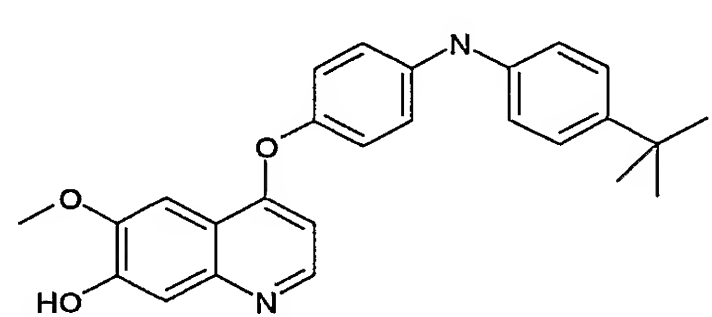
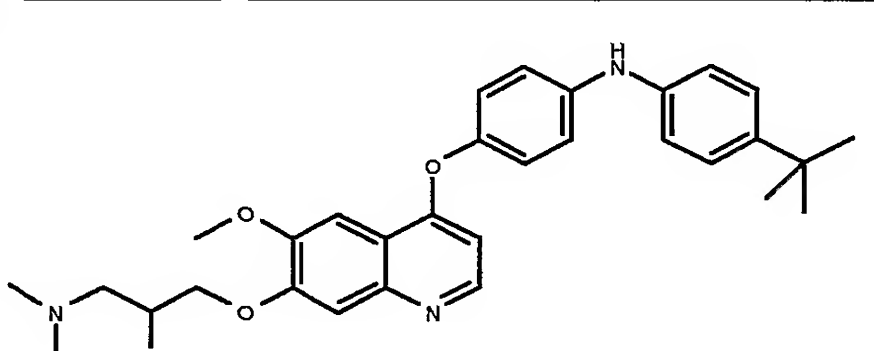
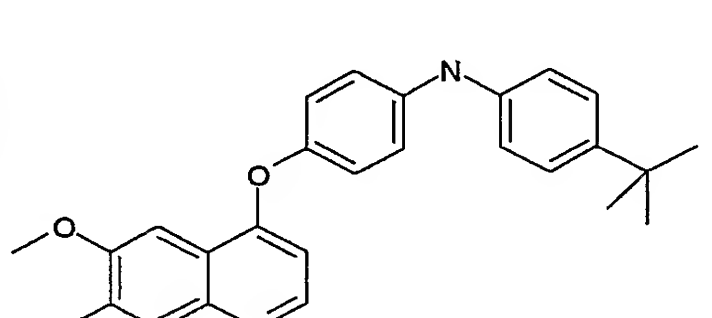
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
47		528[M+H] ⁺	24
48		546[M+H] ⁺	24
49		516[M+H] ⁺	24
50		540[M+H] ⁺	24
51		560[M+H] ⁺	24

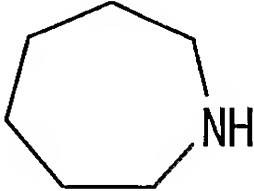
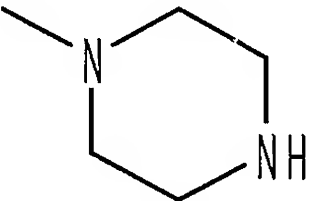
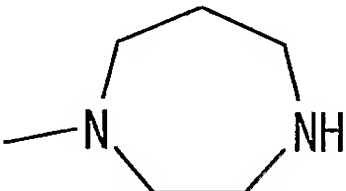
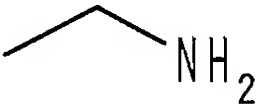
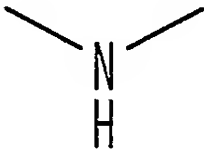
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
52		
53		
54		
55		
56		

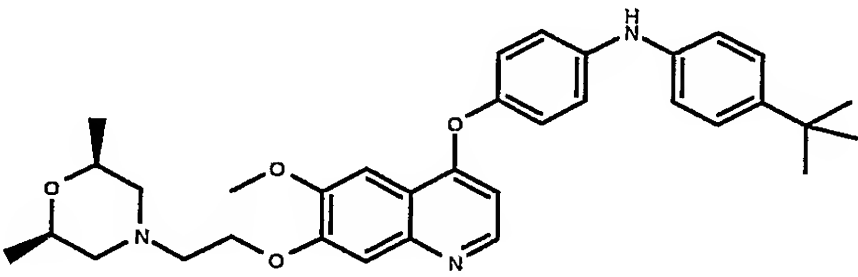
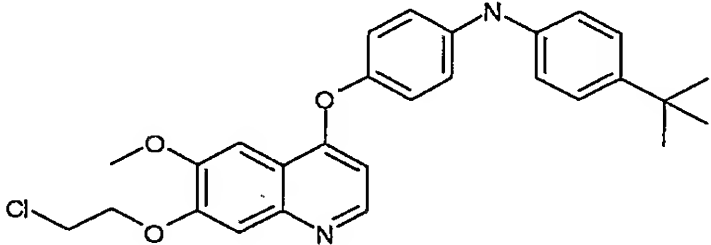
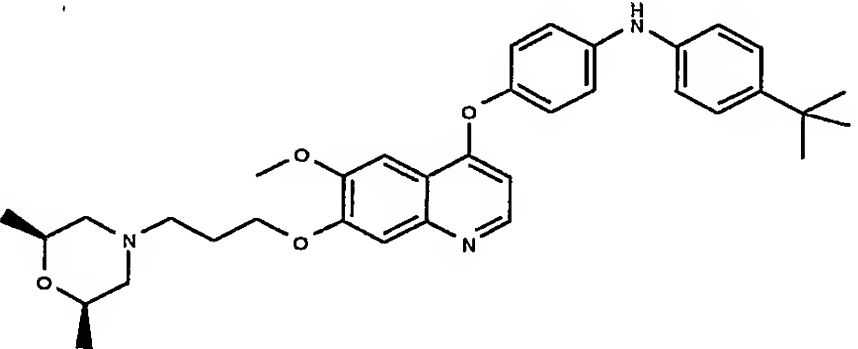
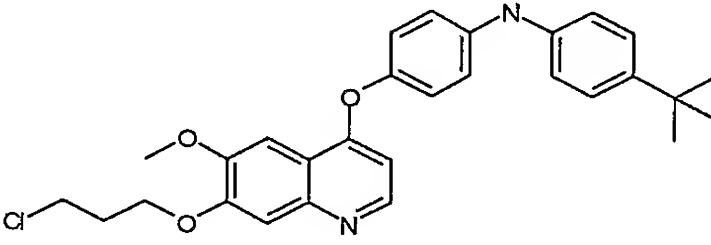
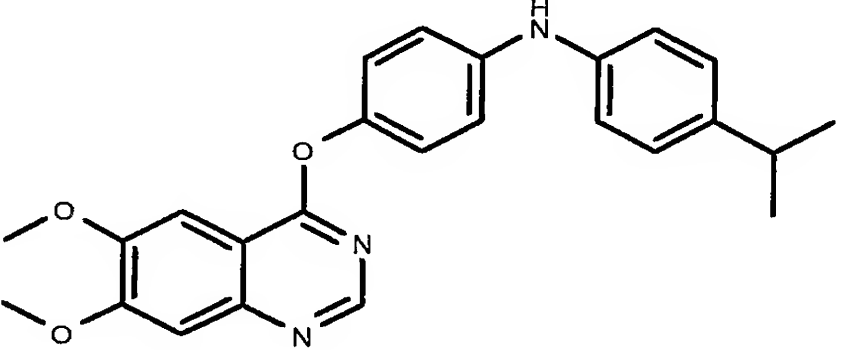
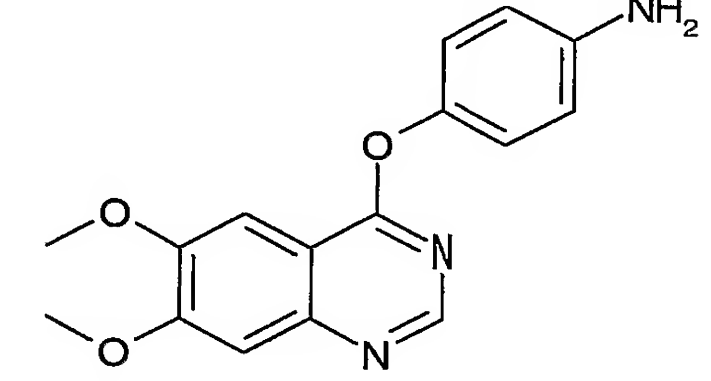
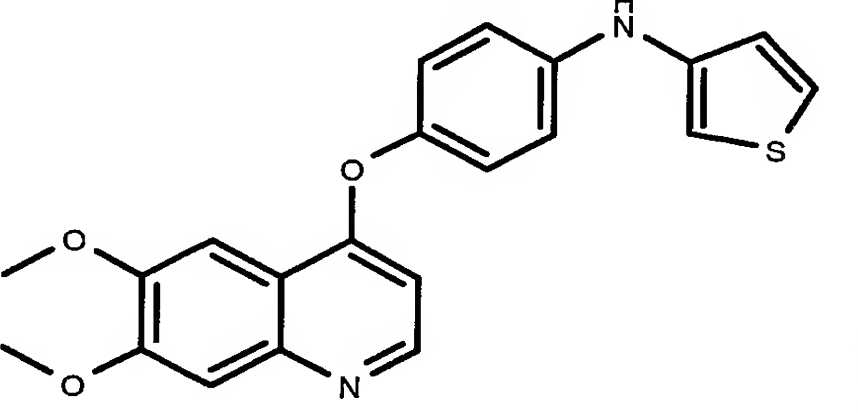
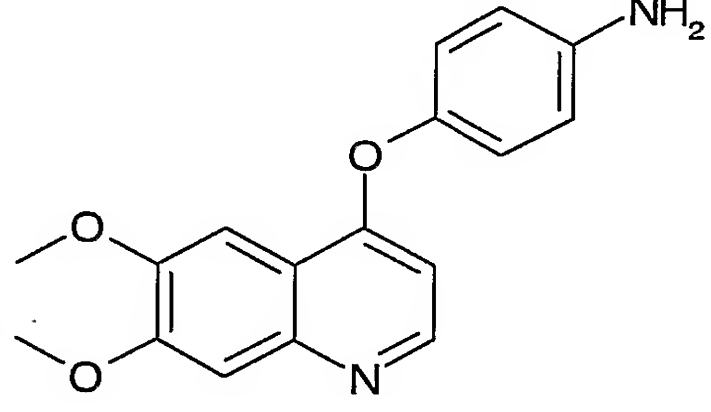
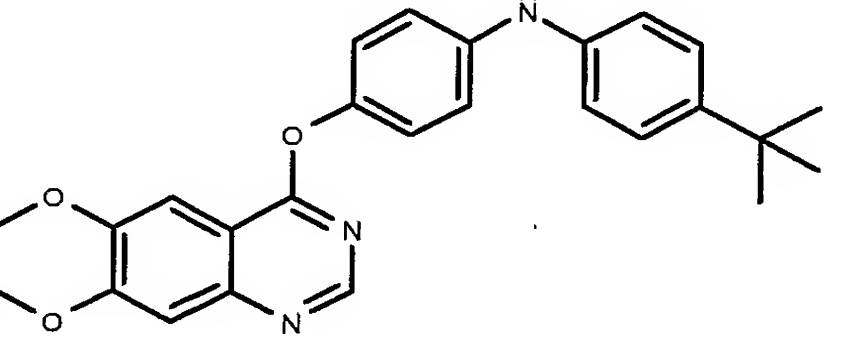
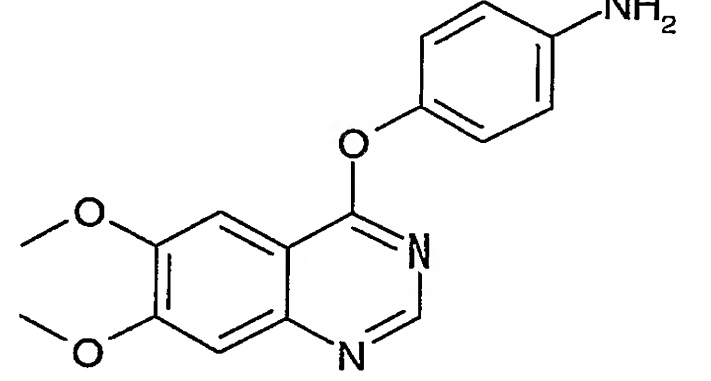
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
52		530[M+H] ⁺	24
53		526[M+H] ⁺	24
54		554[M+H] ⁺	24
55		526[M+H] ⁺	42
56		526[M+H] ⁺	42

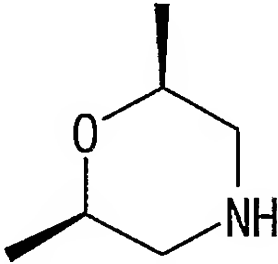
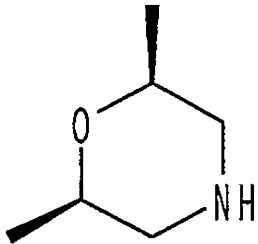
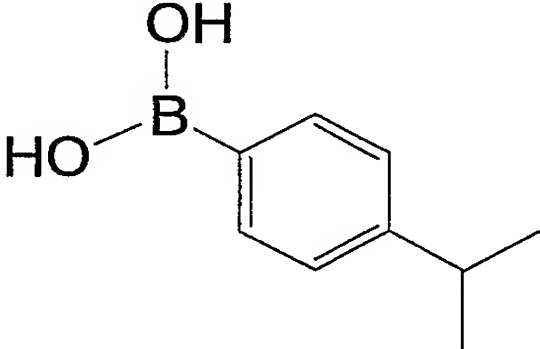
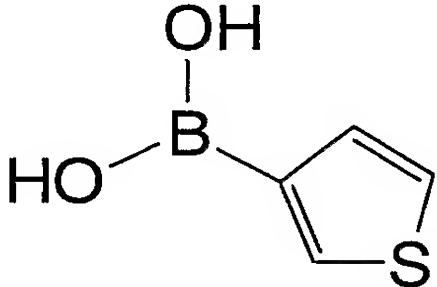
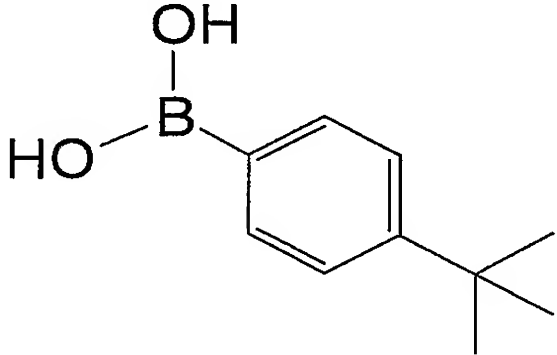
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
57		
58		
60		
61		
62		

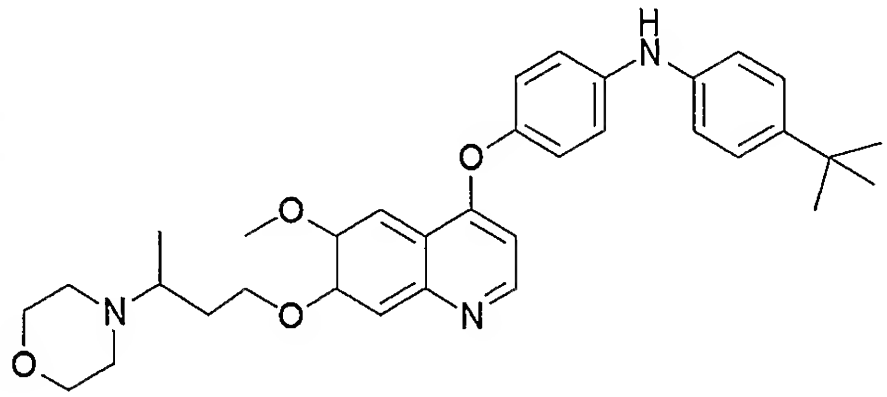
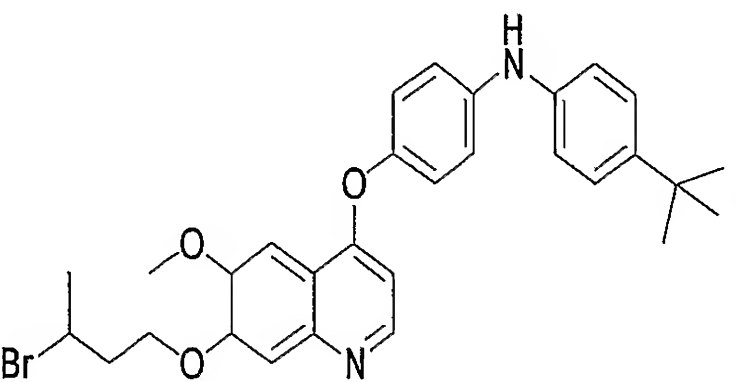
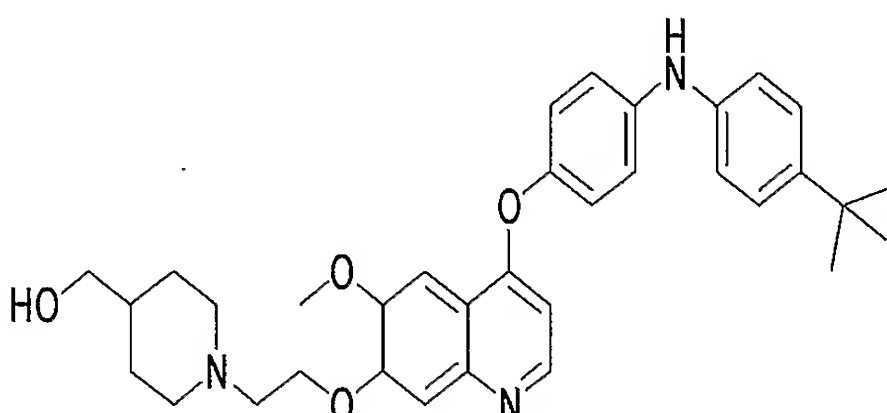
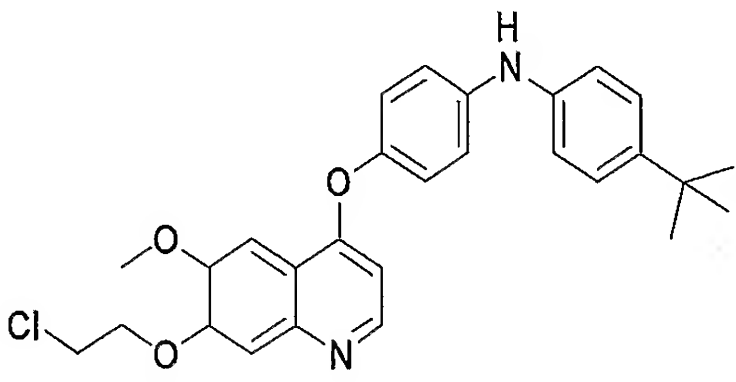
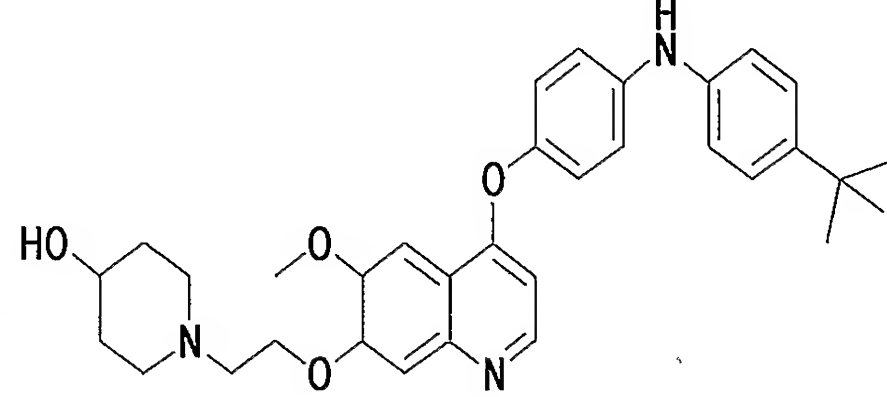
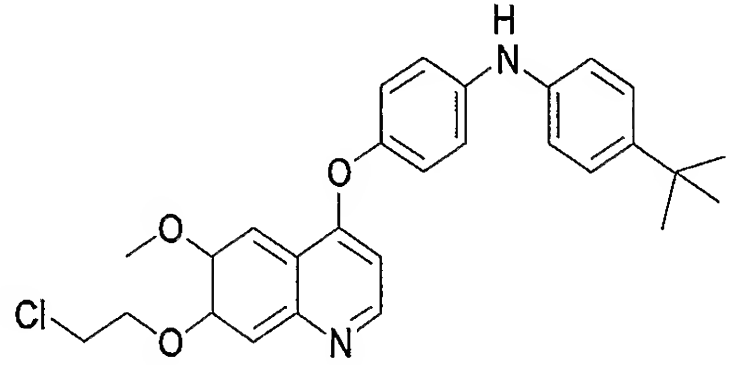
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
57		564[M+H] ⁺	42
58		512[M+H] ⁺	42
60		544[M+H] ⁺	59
61		542[M+H] ⁺	59
62		556[M+H] ⁺	59

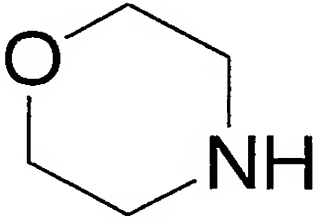
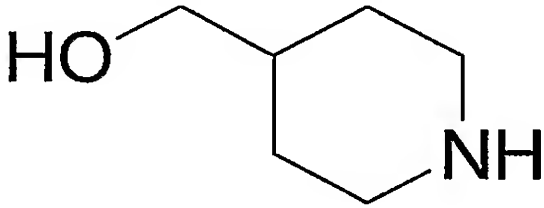
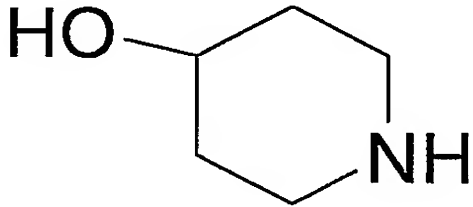
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
63		
64		
65		
66		
67		

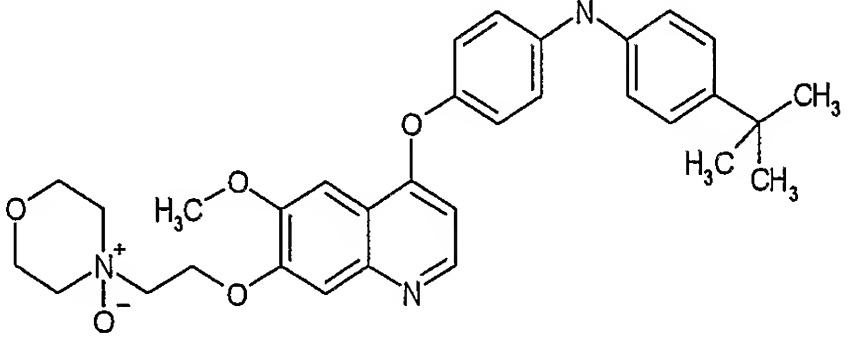
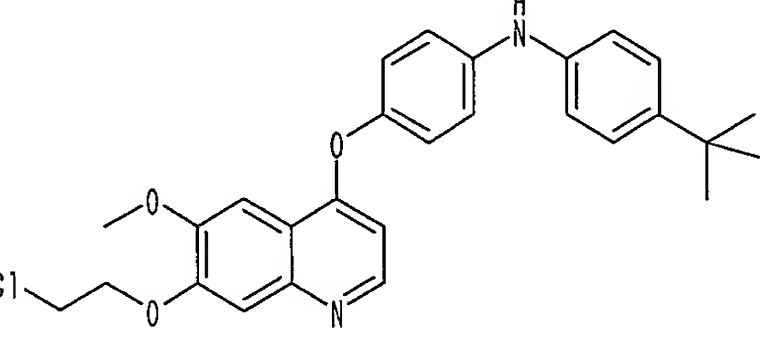
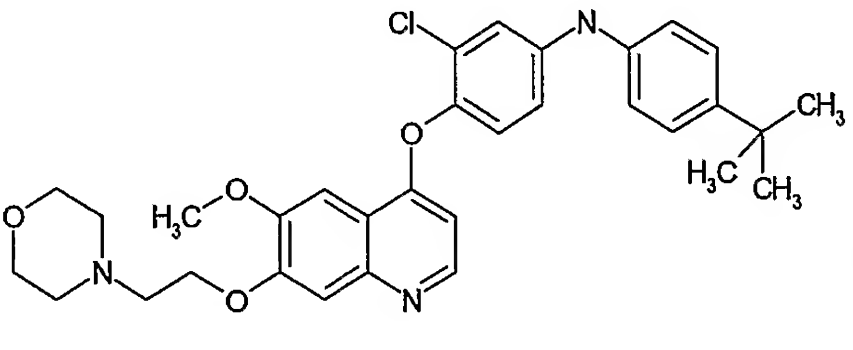
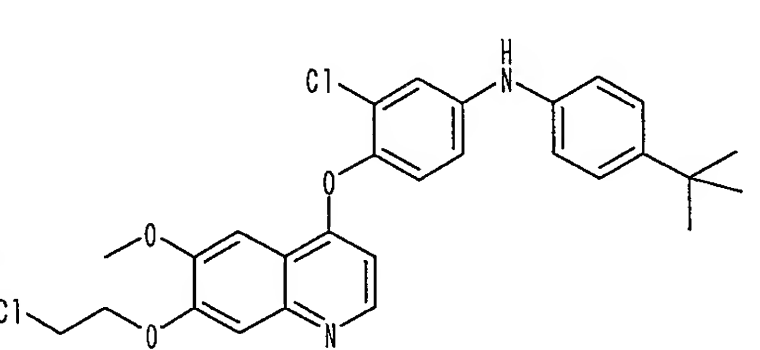
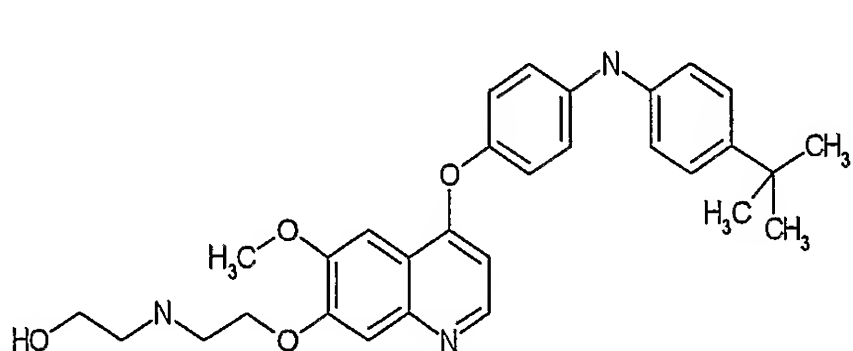
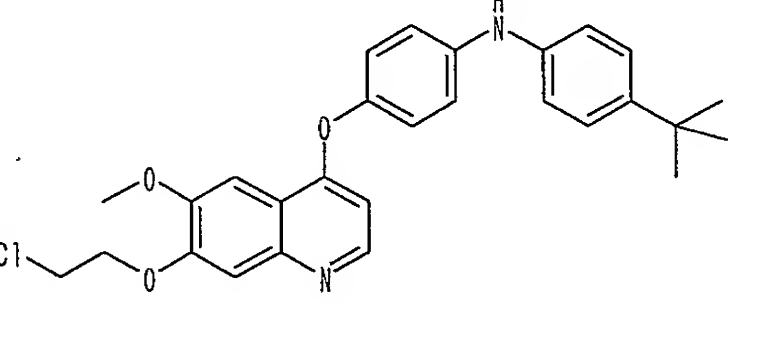
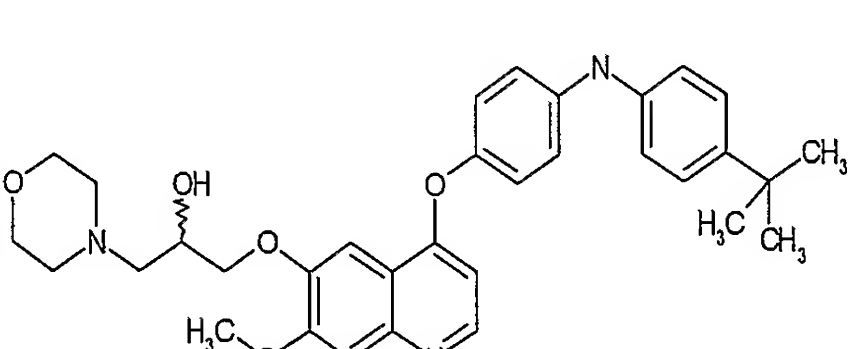
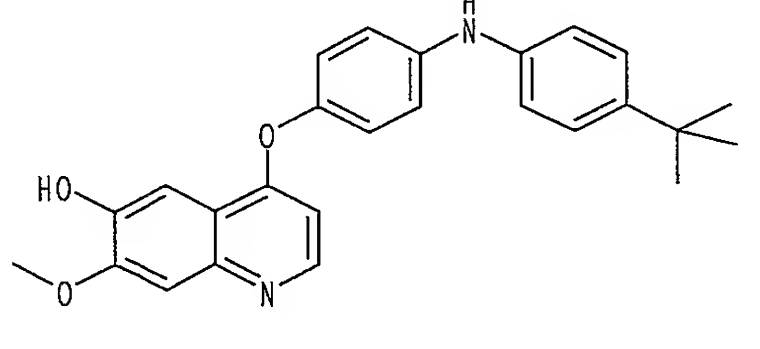
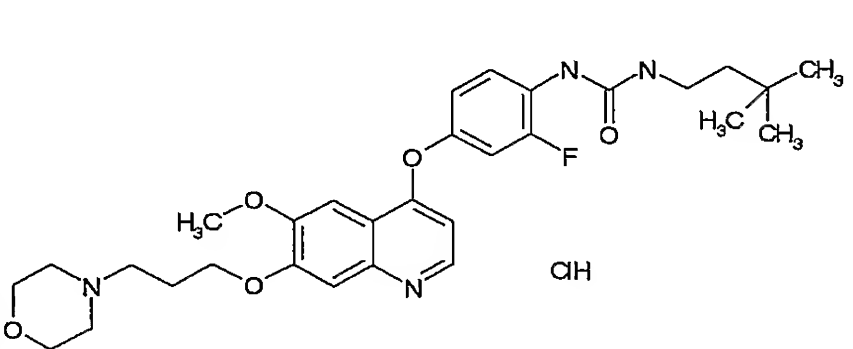
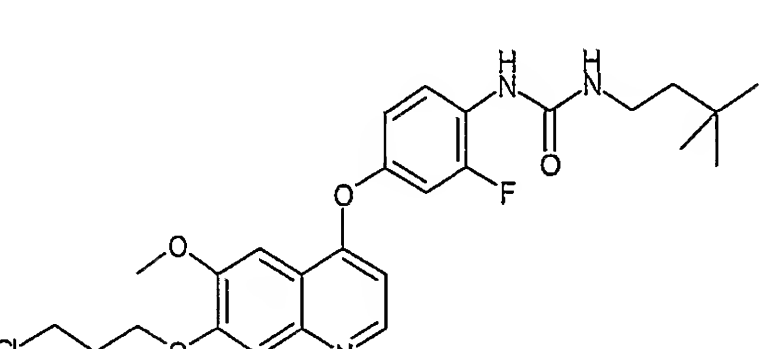
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
63		570[M+H] ⁺	59
64		571[M+H] ⁺	59
65		585[M+H] ⁺	59
66		516[M+H] ⁺	59
67		516[M+H] ⁺	59

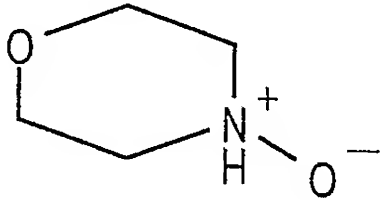
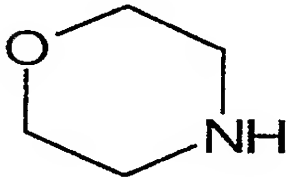
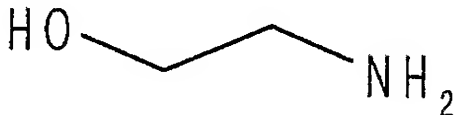
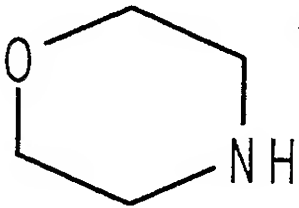
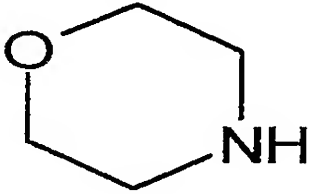
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
68		
69		
72		
73		
74		

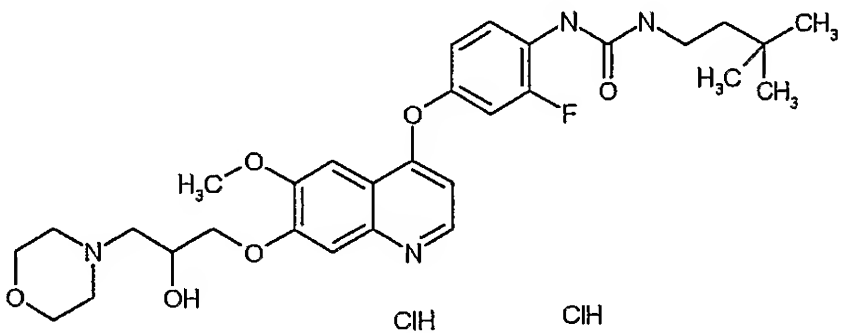
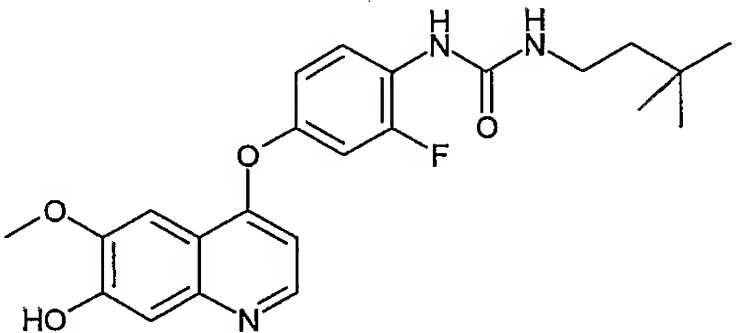
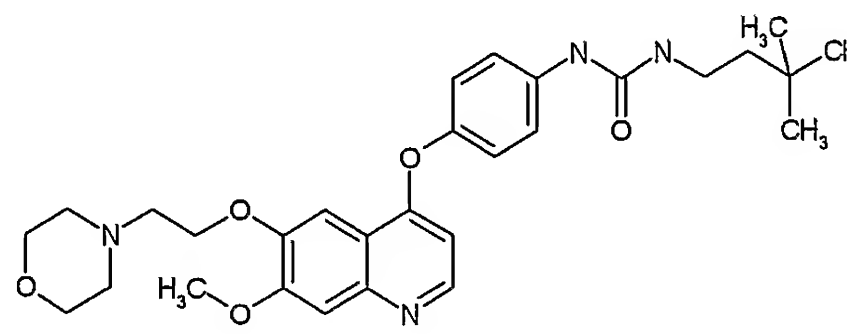
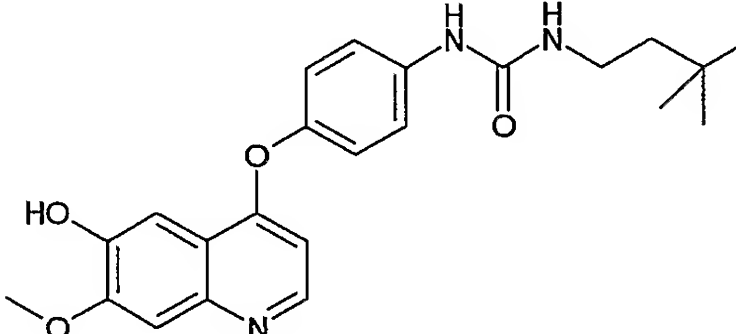
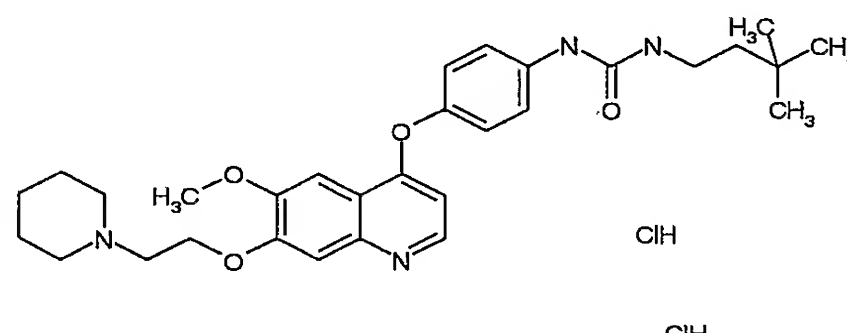
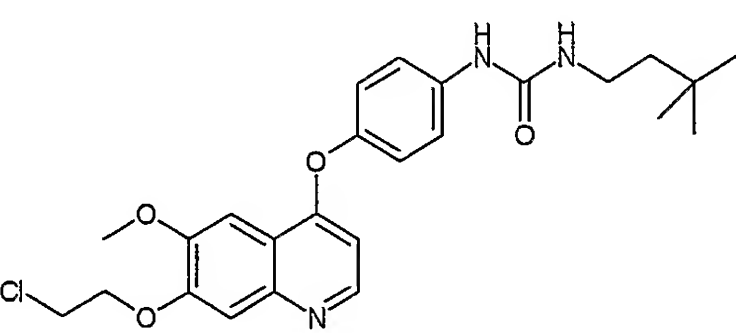
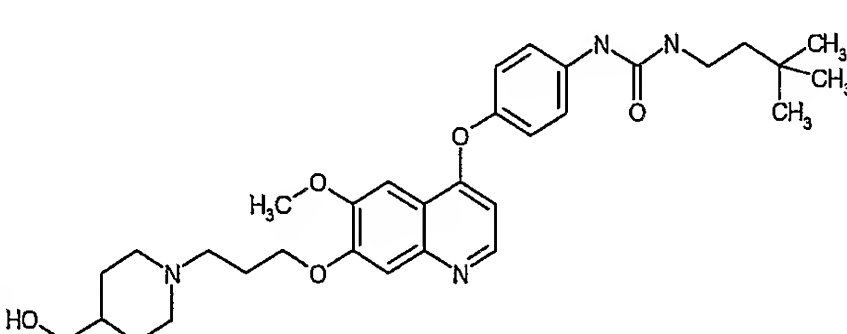
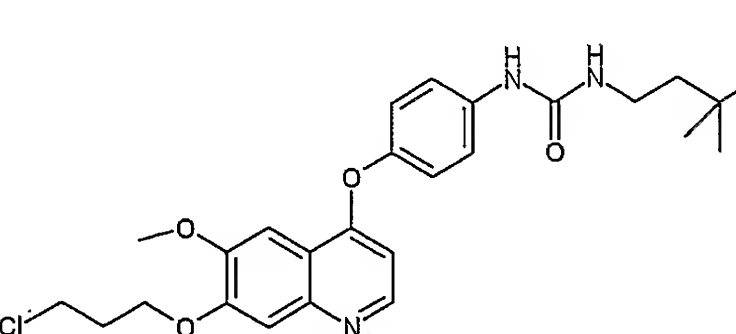
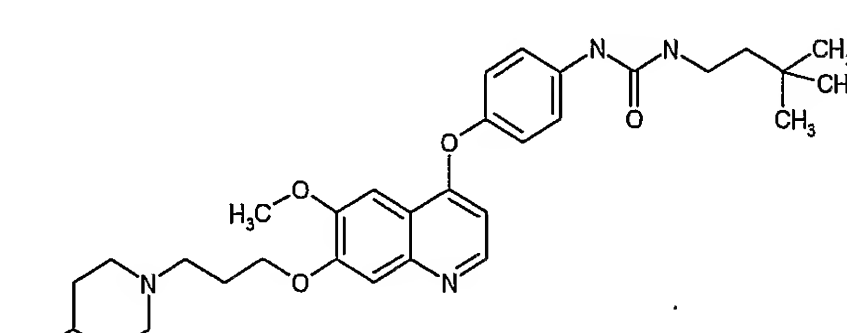
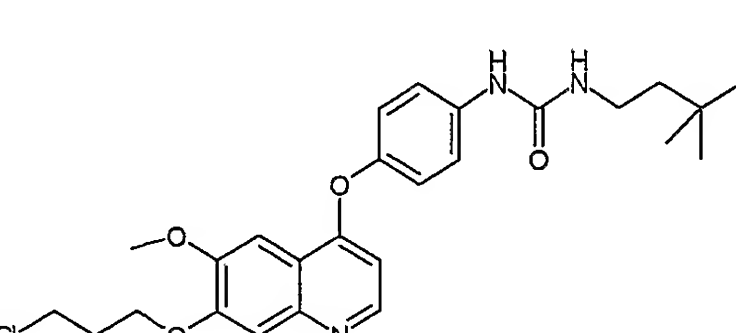
化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
68		556[M+H] ⁺	24
69		570[M+H] ⁺	24
72		416(M+H) ⁺	5
73		379(M+H) ⁺	5
74		430(M+H) ⁺	5

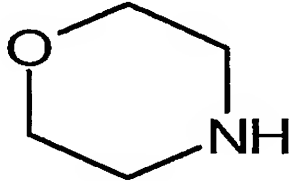
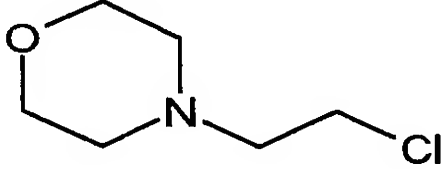
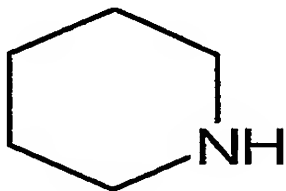
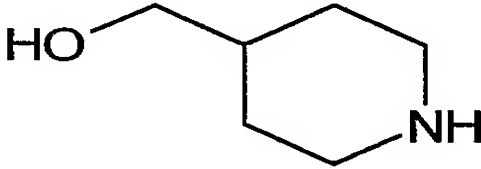
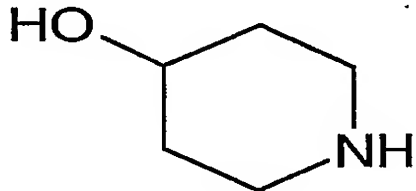
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
80		
81		
82		

化合物 番 号	出発原料B	質量分析 (m/z)	合成方法
80		556(M+H)+	24
81		556(M+H)+	24
82		542(M+H)+	24

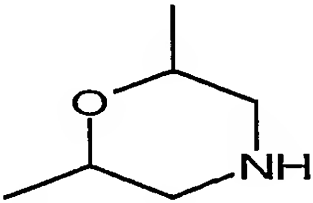
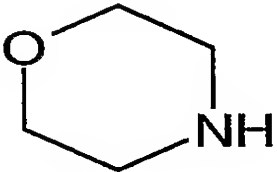
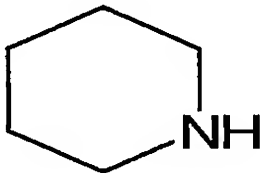
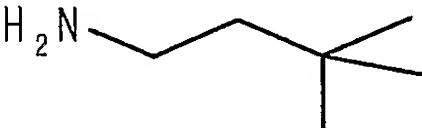
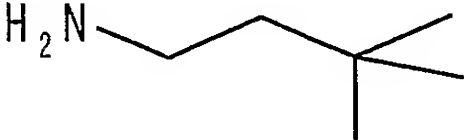
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
83		
84		
85		
86		
88		

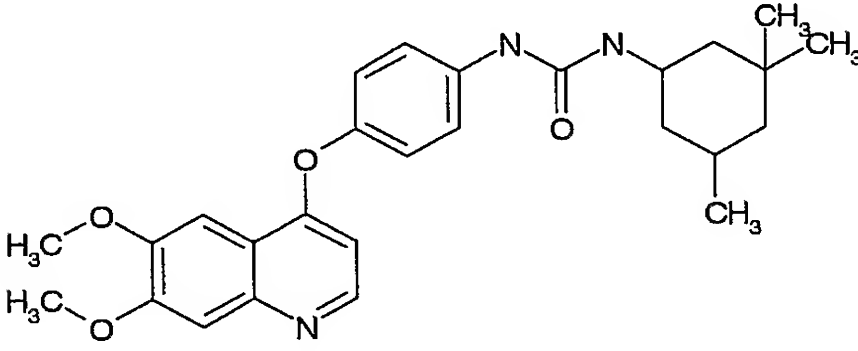
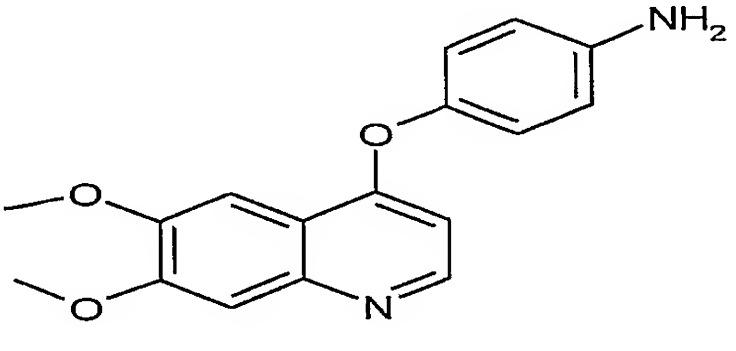
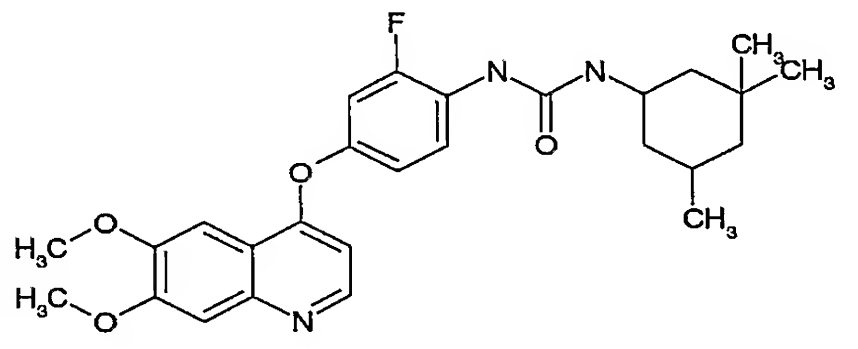
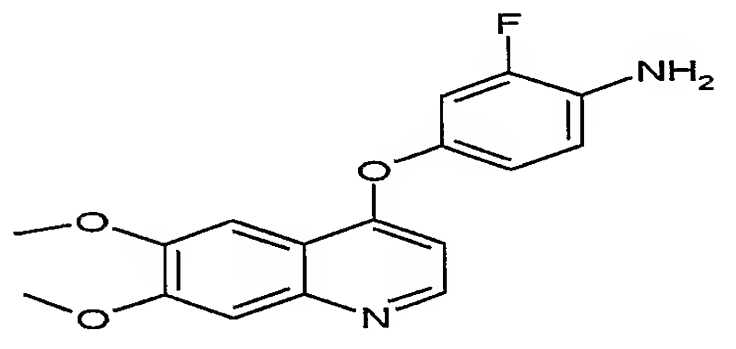
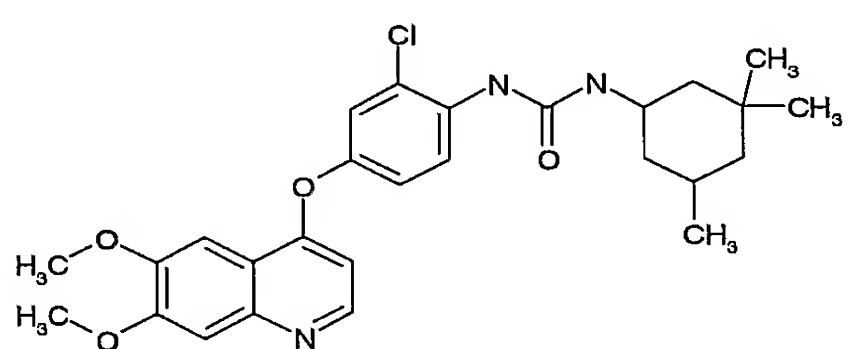
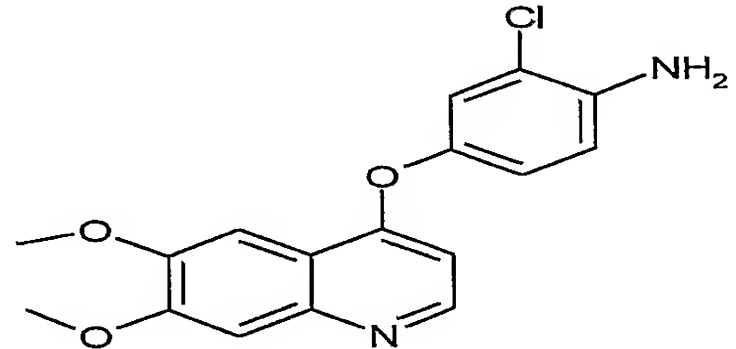
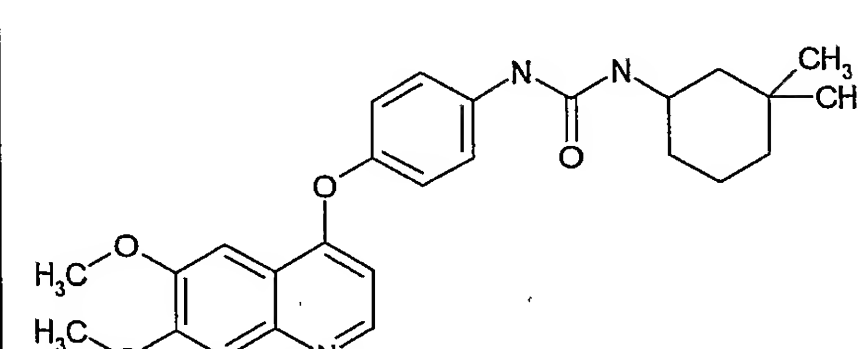
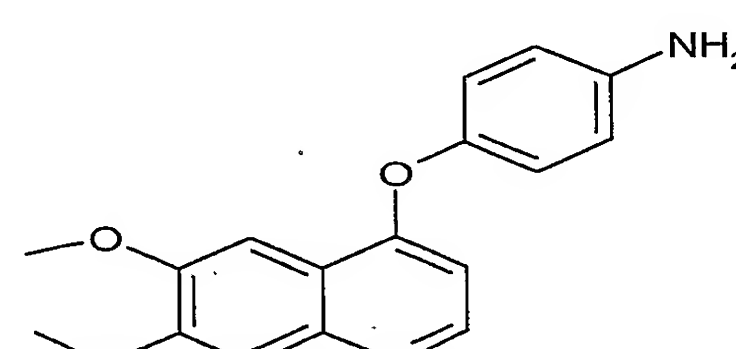
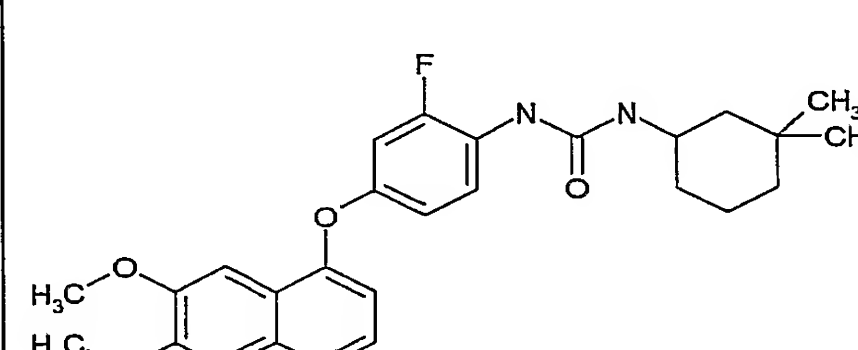
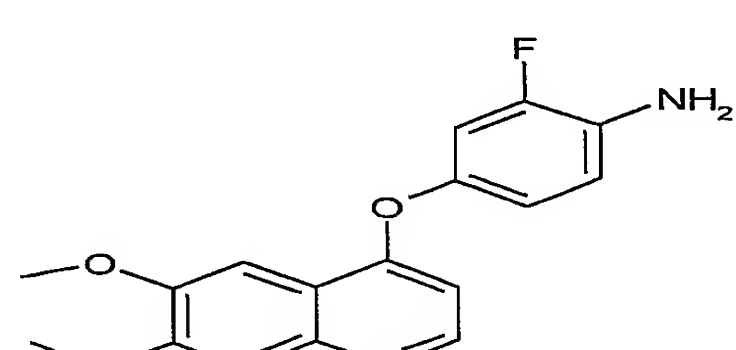
化合物 番号	出発原料B	合成方法
83		24
84		24
85		24
86		59
88		99

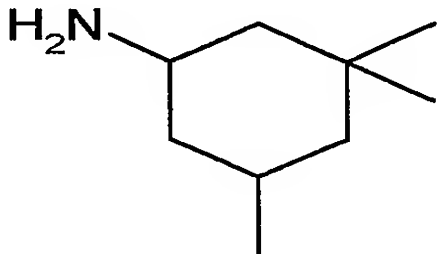
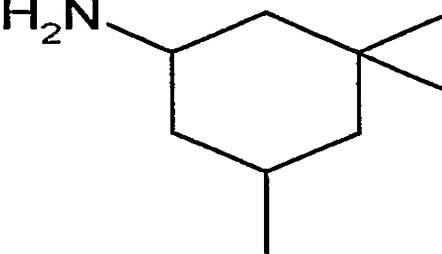
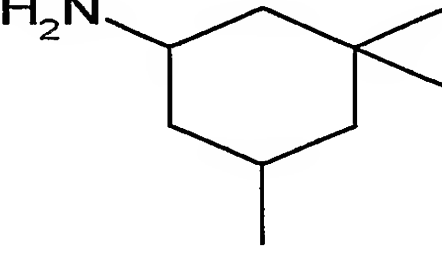
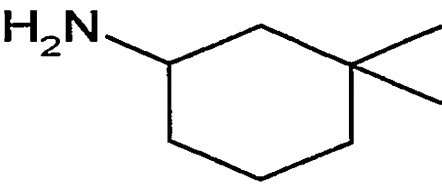
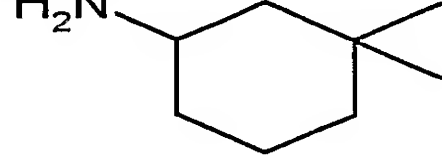
化合物 番号	化合物構造	出発原料A
89	 ClH ClH	
90	 ClH	
91	 ClH ClH	
94	 ClH	
96	 ClH	

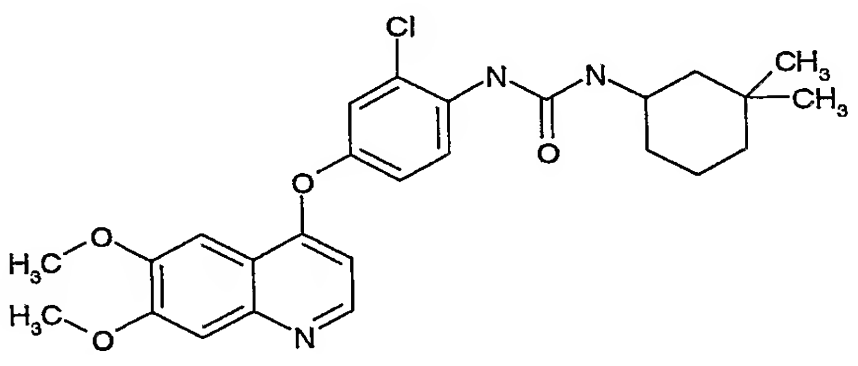
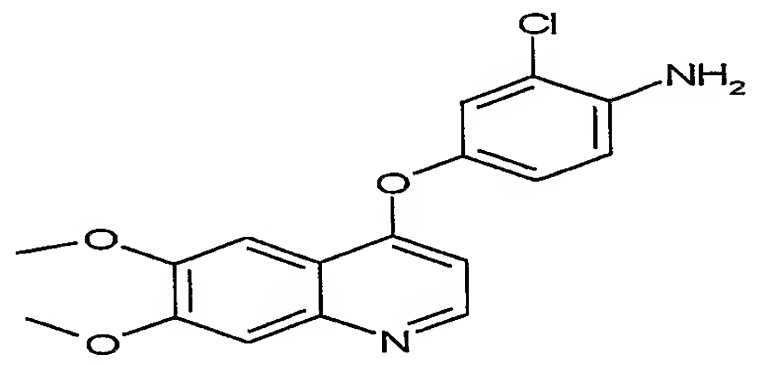
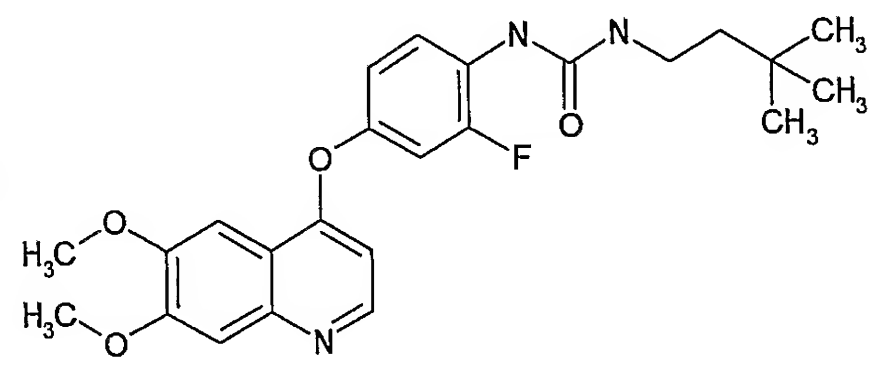
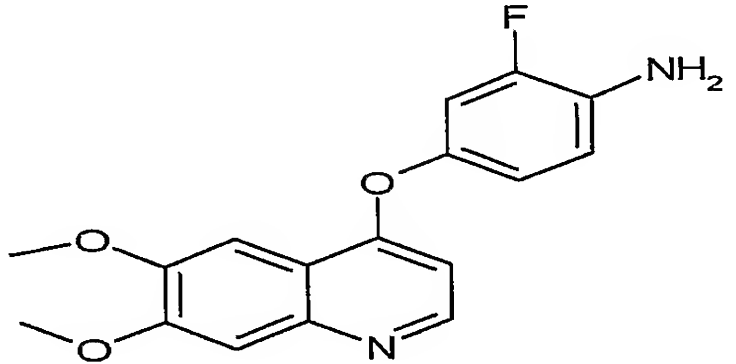
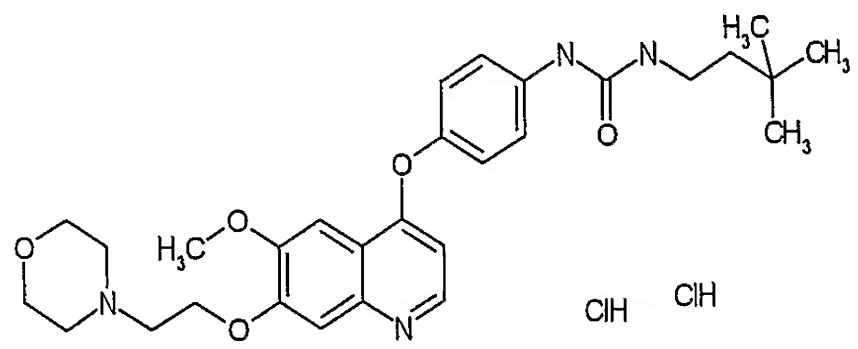
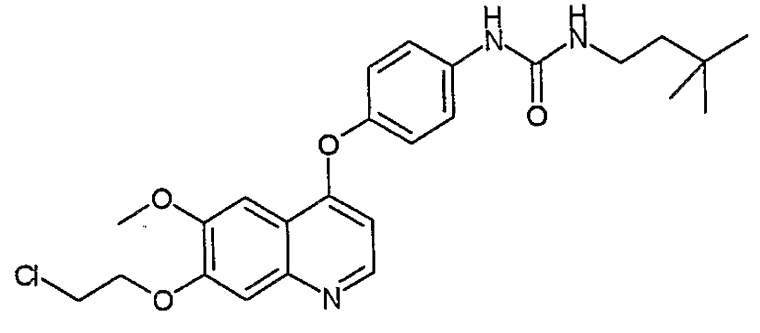
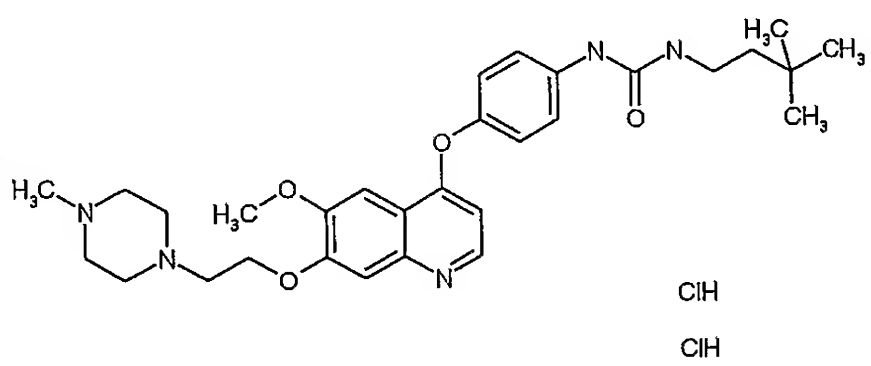
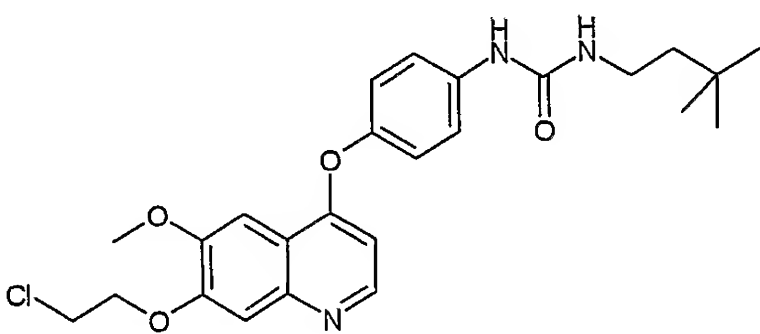
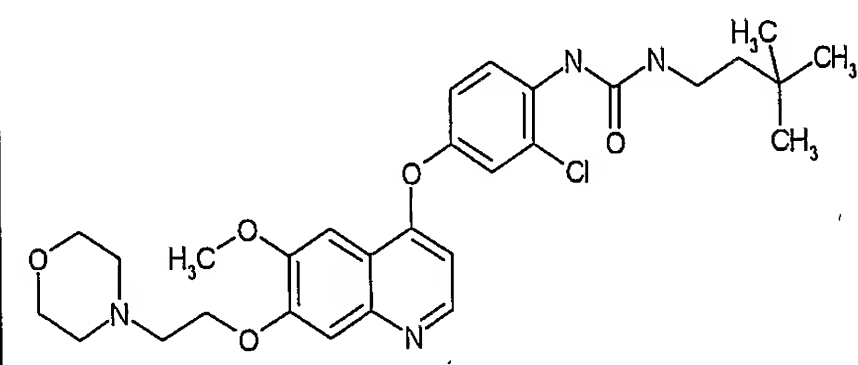
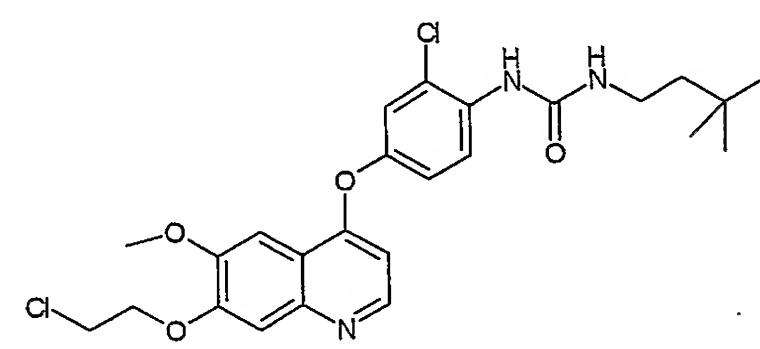
化合物 番 号	出発原料B	合成方法
89		59
90		87
91		99
94		99
96		99

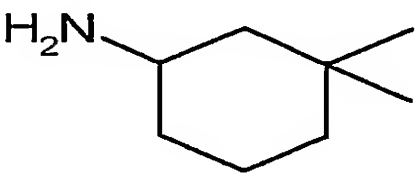
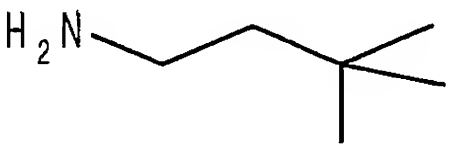
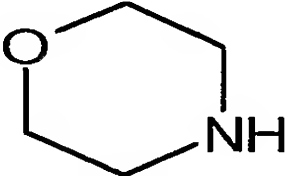
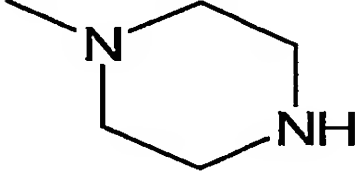
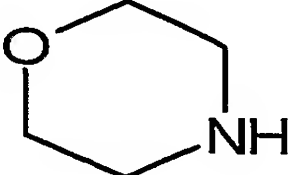
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
97		
98		
100		
102		
103		

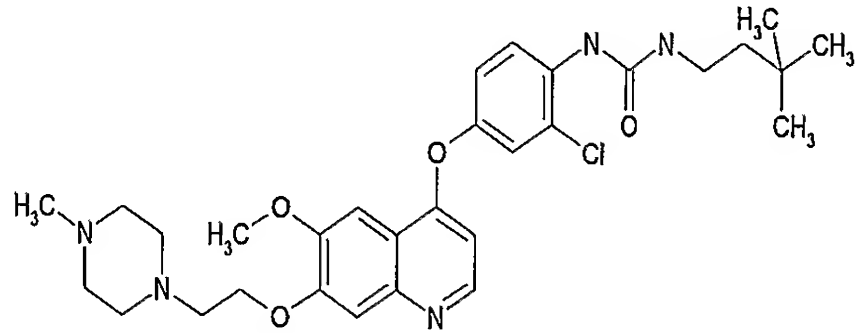
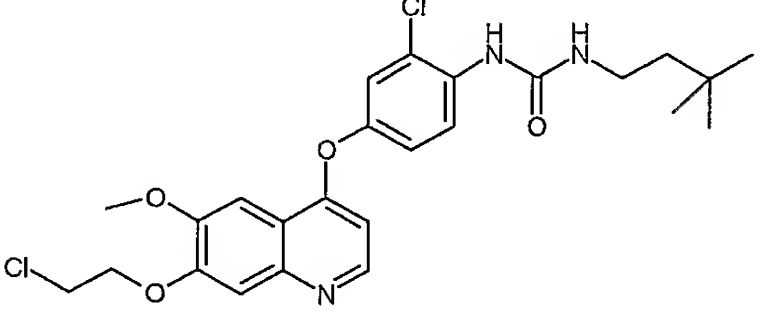
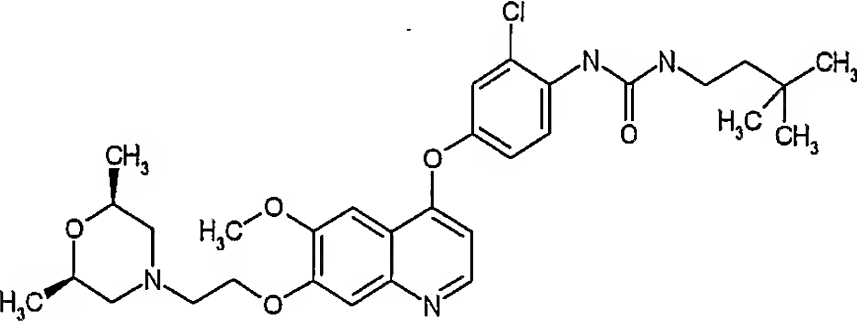
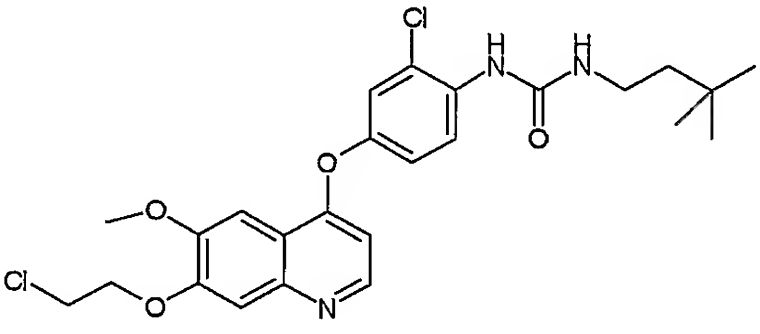
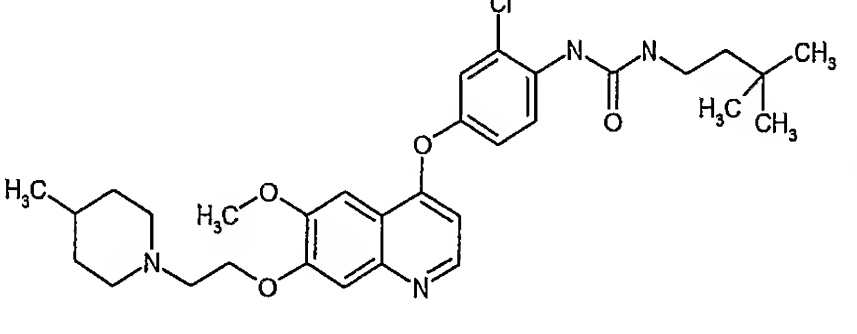
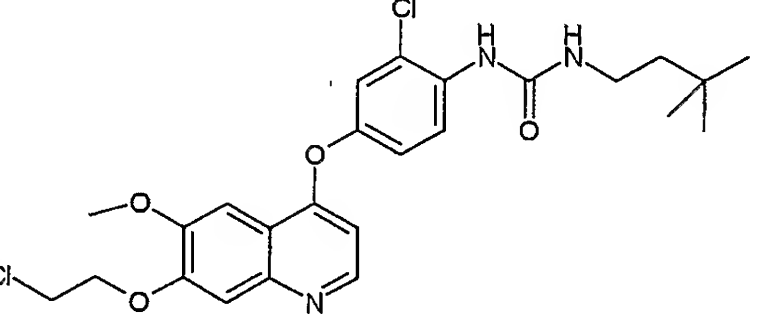
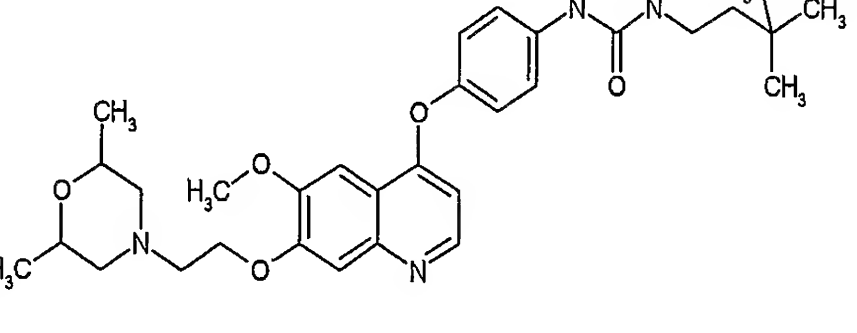
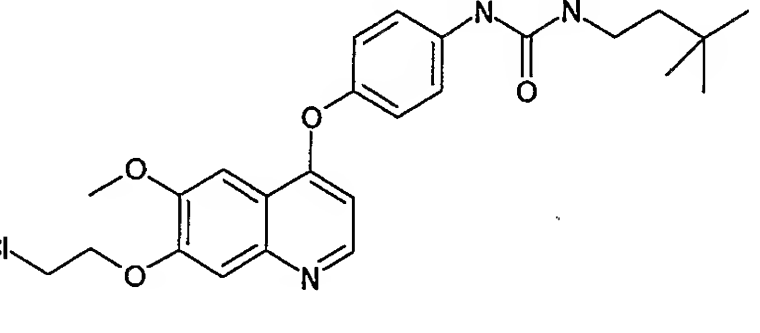
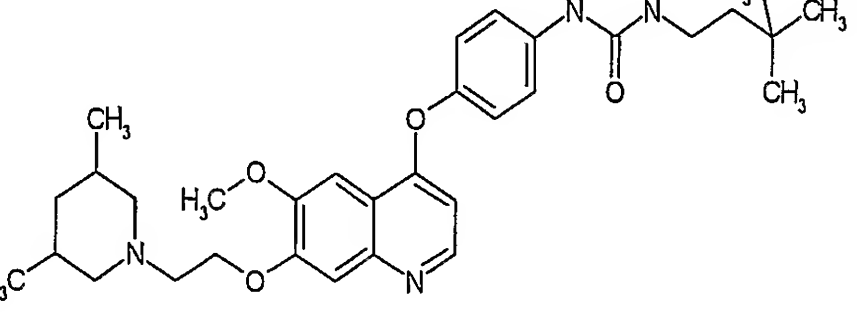
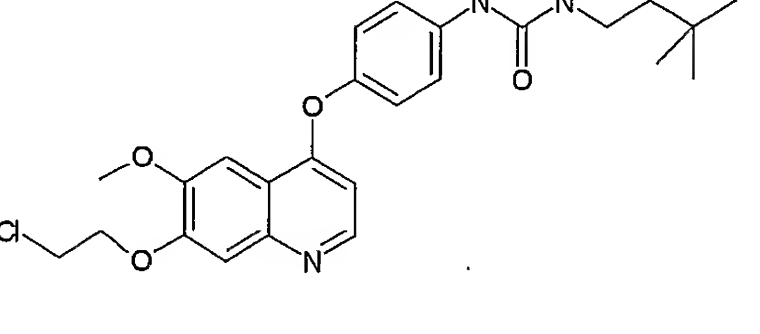
化合物 番 号	出発原料B	合成方法
97		99
98		99
100		99
102		101
103		101

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
105		
106		
107		
108		
109		

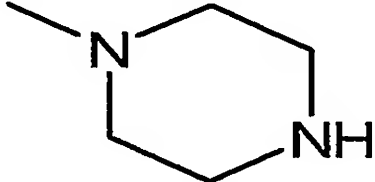
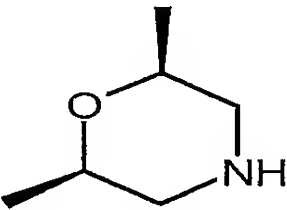
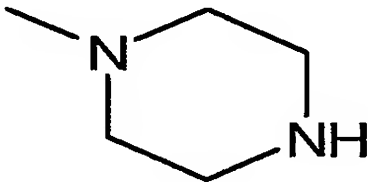
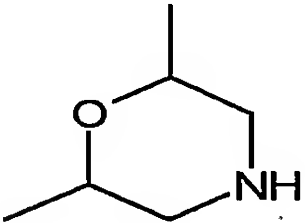
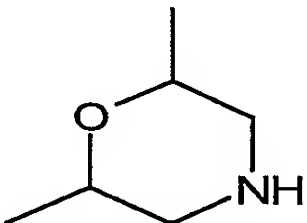
化合物 番 号	出発原料B	合成方法
105		101
106		101
107		101
108		101
109		101

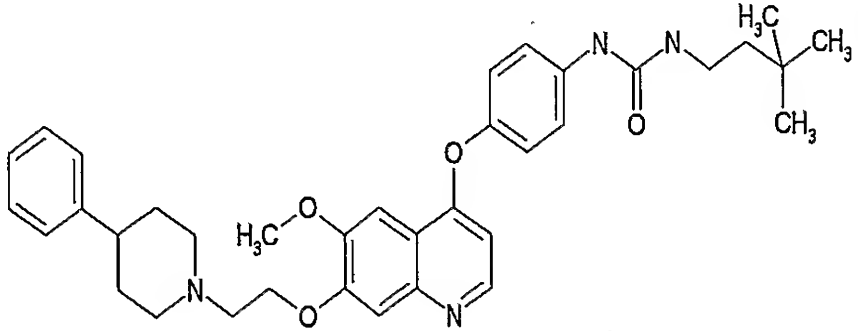
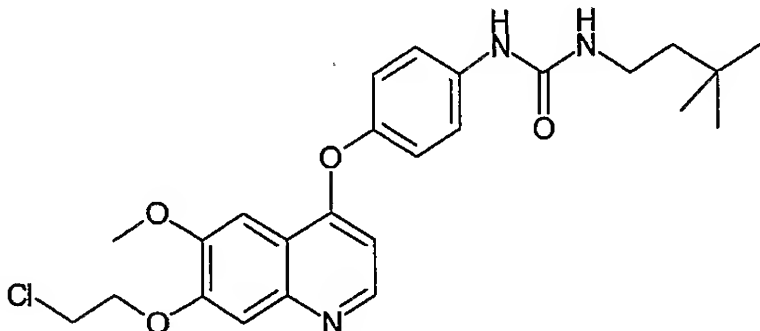
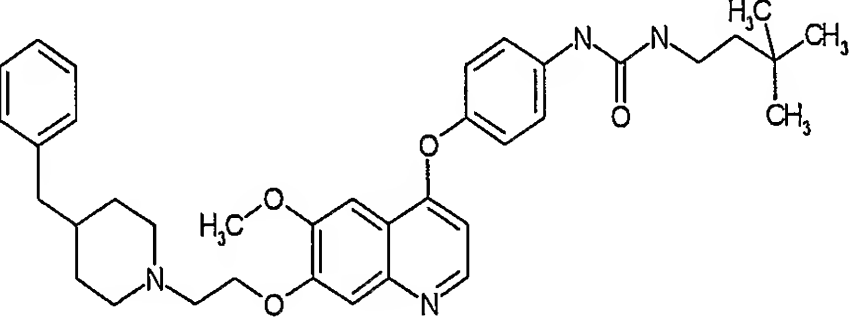
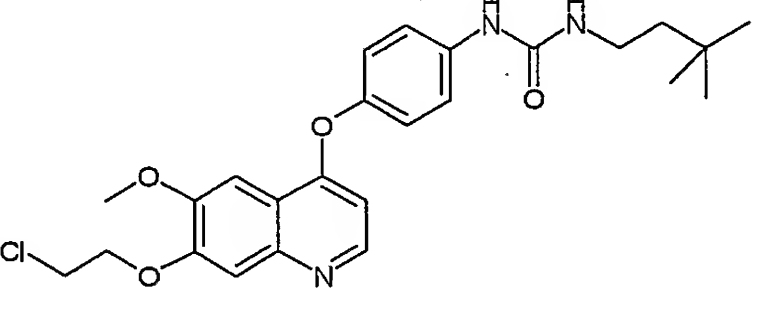
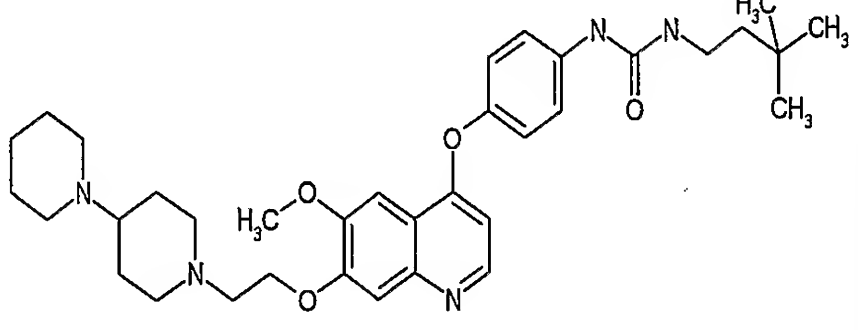
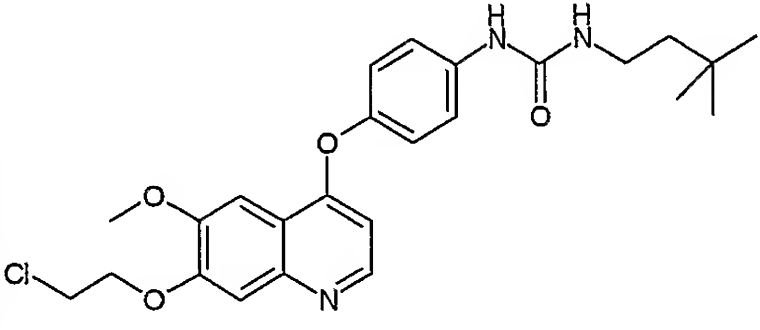
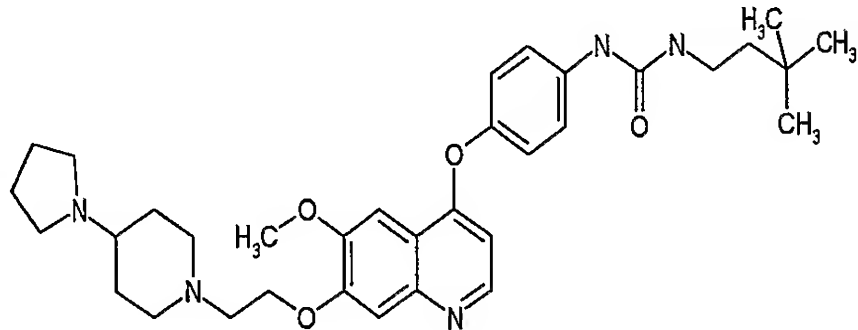
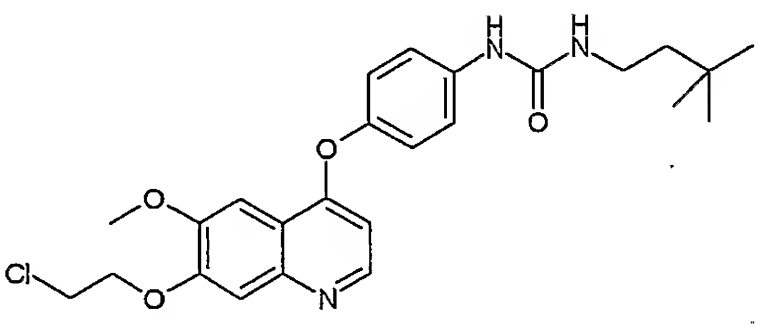
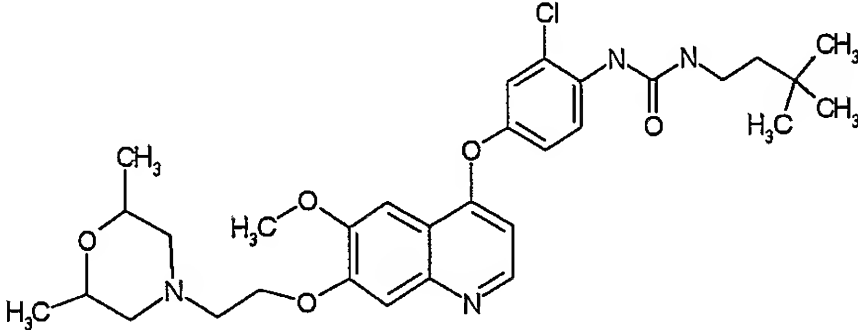
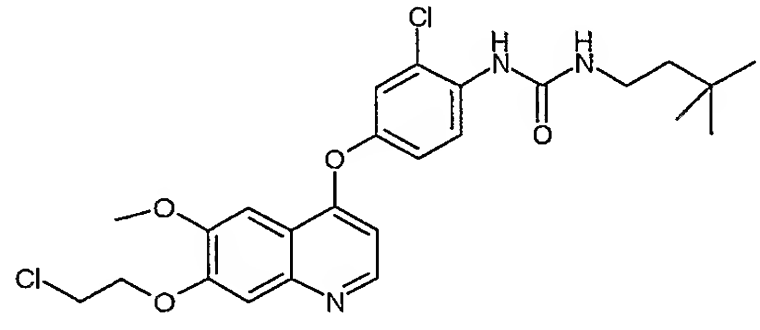
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
110		
111		
112	 ClH ClH	
113	 ClH ClH	
114		

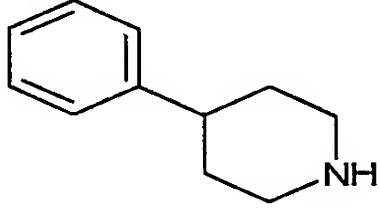
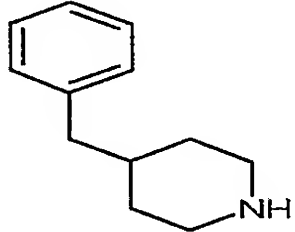
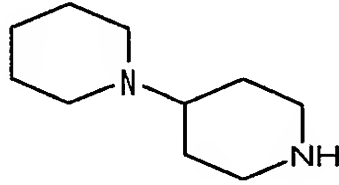
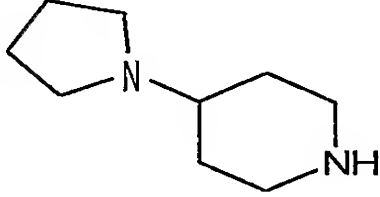
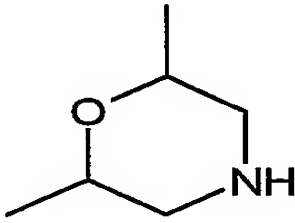
化合物 番 号	出発原料B	合成方法
110		101
111		101
112		99
113		99
114		99

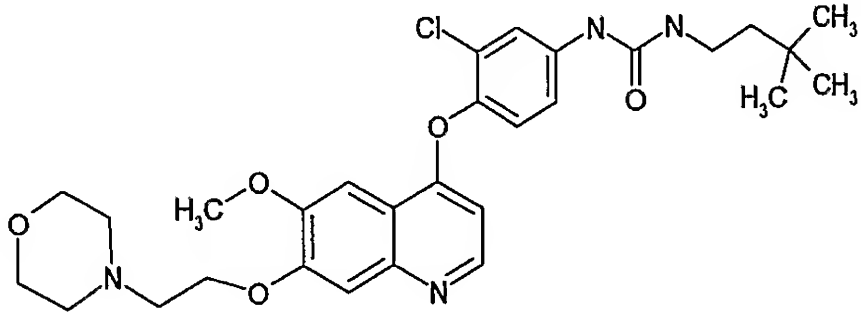
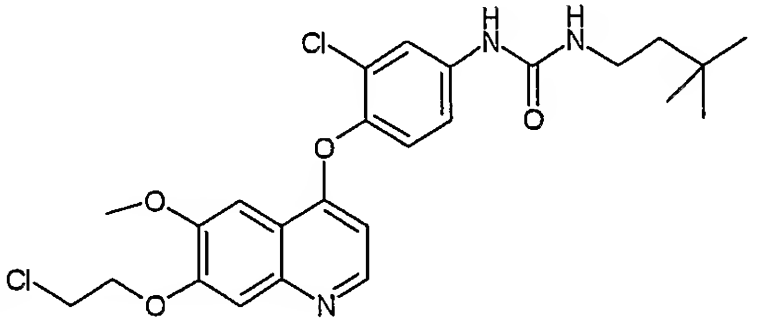
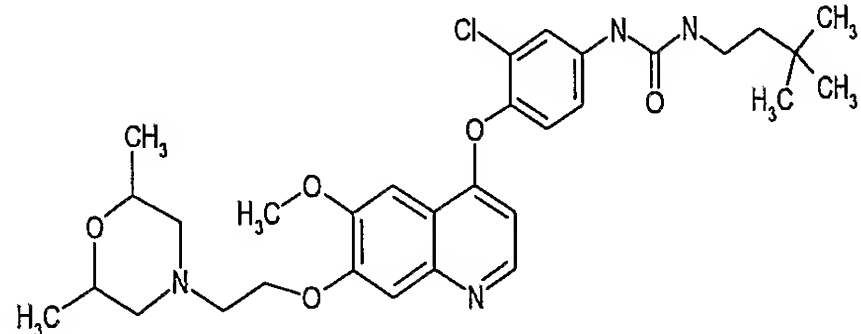
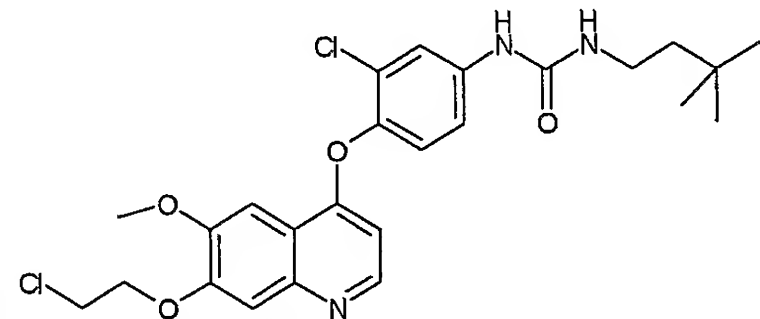
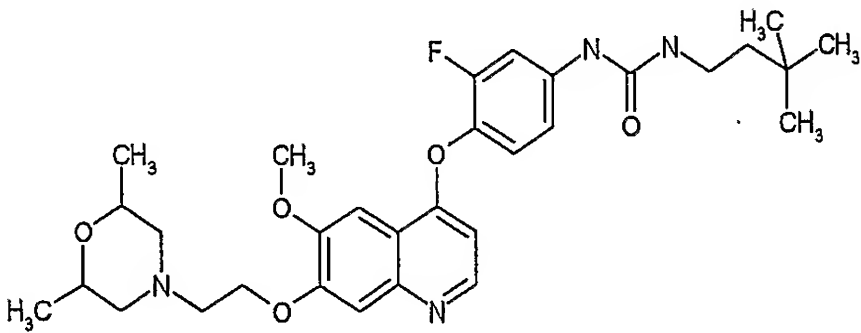
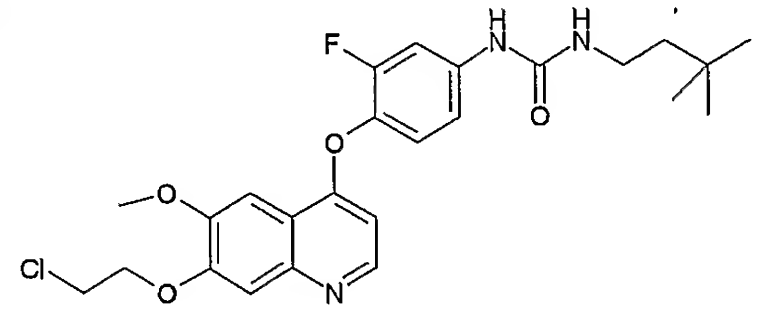
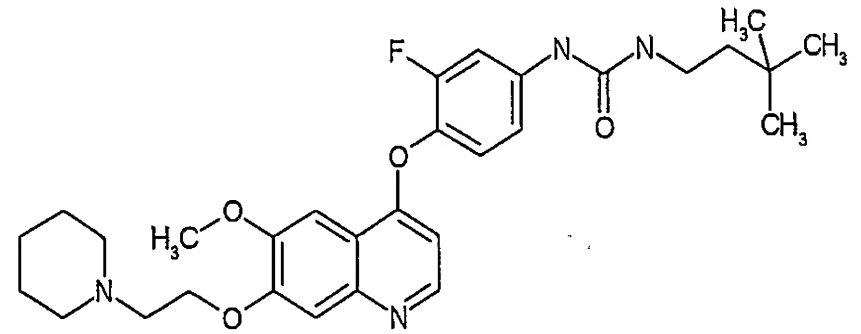
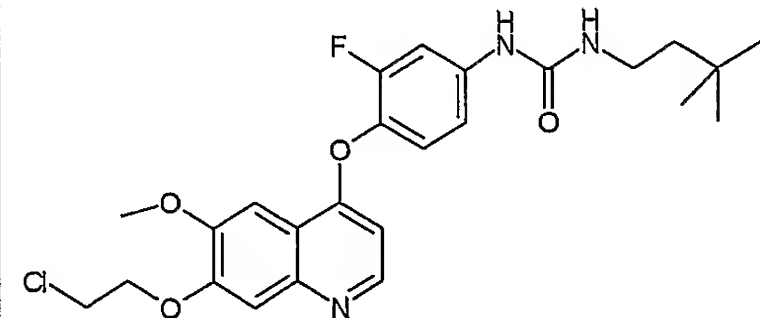
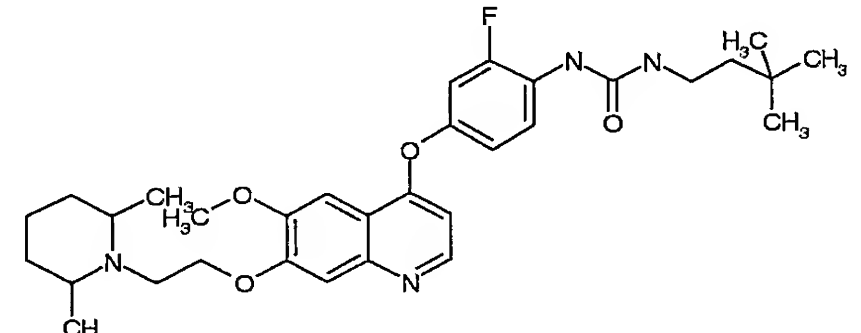
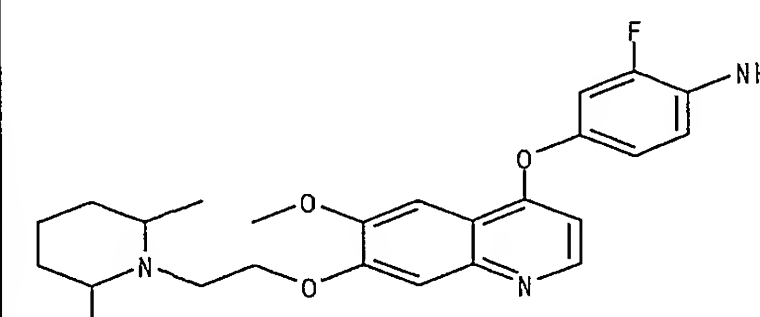
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
115		
116		
117		
119		
120		

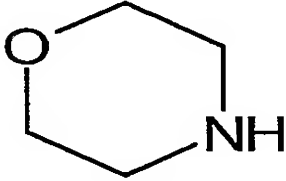
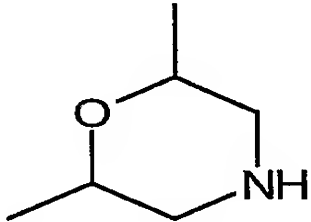
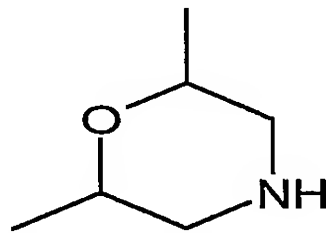
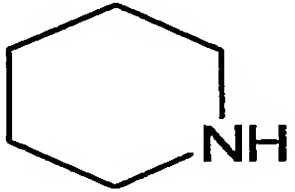
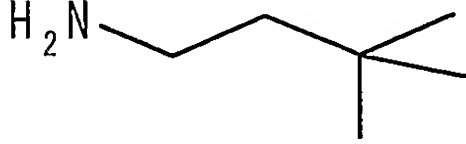
120

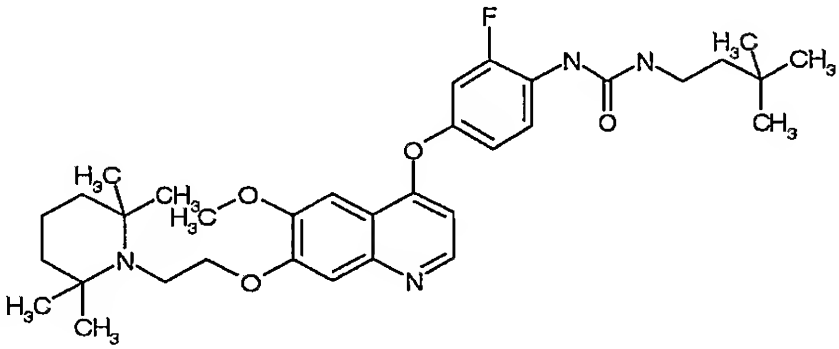
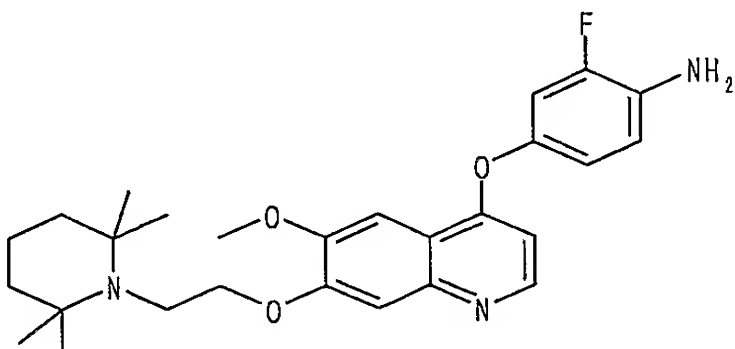
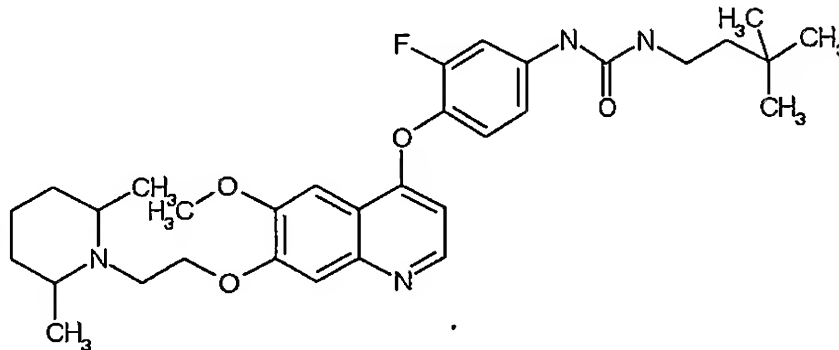
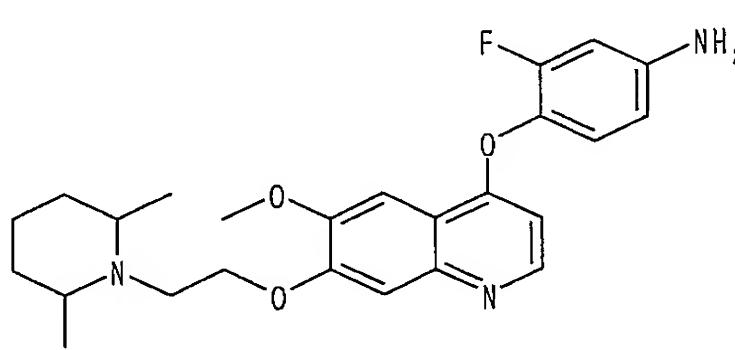
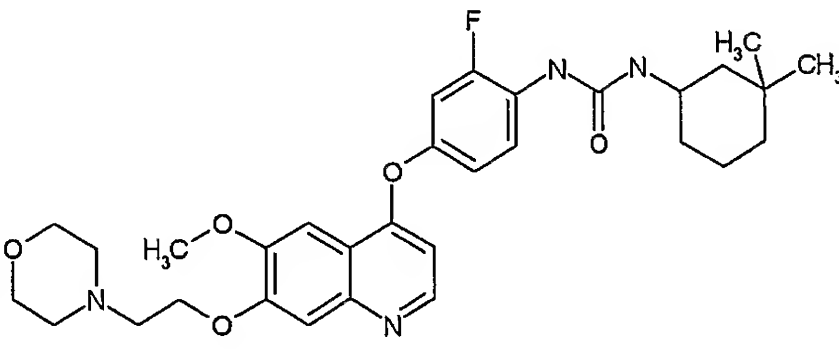
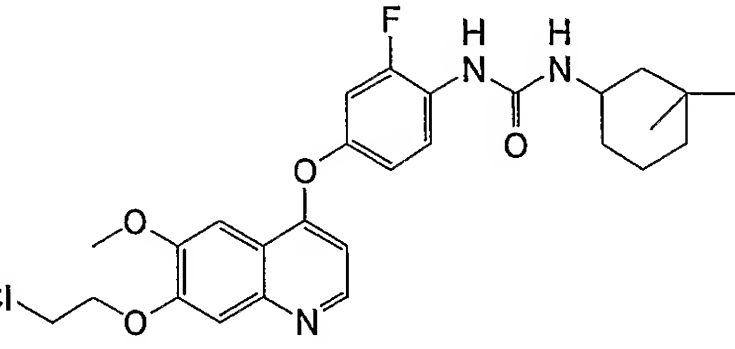
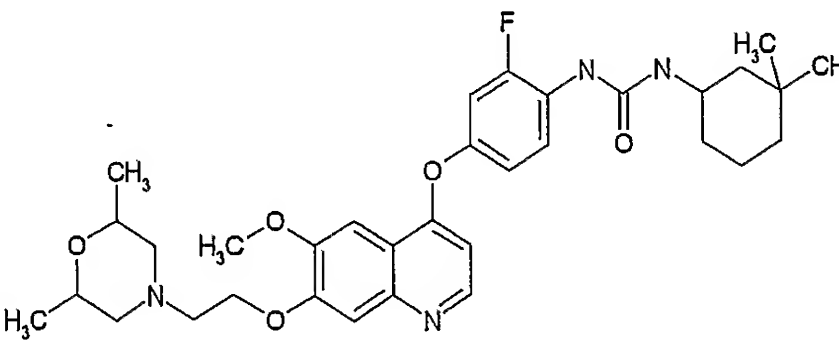
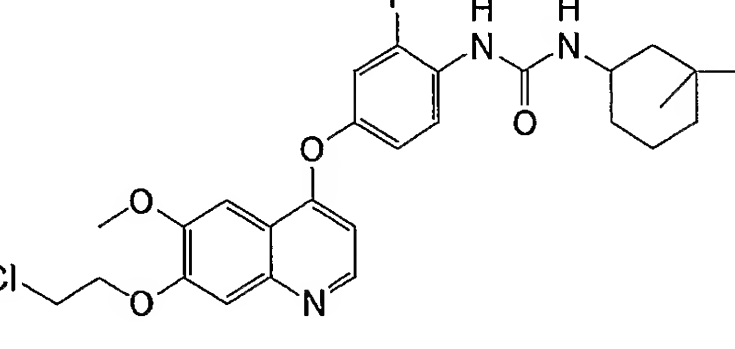
化合物 番 号	出発原料B	合成方法
115	 <chem>CN1CCNCC1</chem>	99
116	 <chem>C[C@H]1CCNCC1O[C@H]1C</chem>	99
117	 <chem>CN1CCNCC1</chem>	99
119	 <chem>C[C@H]1CCNCC1O[C@H]1C</chem>	99
120	 <chem>C[C@H]1CCNCC1O[C@H]1C</chem>	99

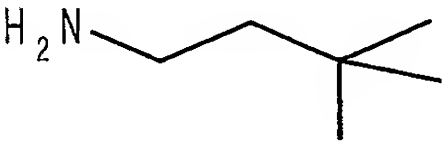
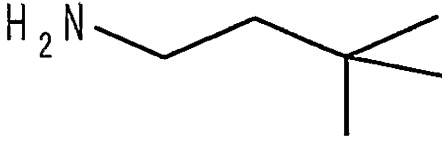
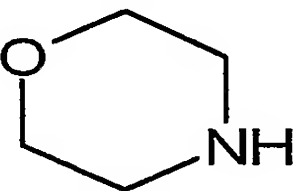
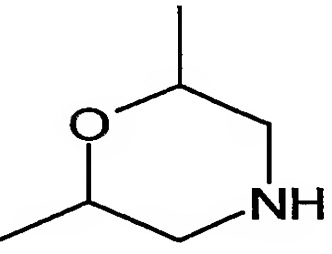
化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
121		
122		
123		
124		
125		

化合物 番 号	出発原料B	合成方法
121		99
122		99
123		99
124		99
125		99

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
126		
127		
128		
129		
130		

化合物 番 号	出発原料B	合成方法
126		99
127		99
128		99
129		99
130		101

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
131		
132		
133		
134		

化合物 番 号	出発原料B	合成方法
131		101
132		101
133		99
134		99

化合物 8 3

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.32 (s, 9H), 3.47–3.54 (m, 4H), 3.83–3.89 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 4.45–4.50 (m, 2H), 4.83–4.87 (m, 2H), 5.76 (br, 1H), 6.49 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 8 4

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.33 (s, 9H), 2.62–2.64 (m, 4H), 2.94 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 3.74–3.77 (m, 4H), 4.004 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 5.79 (s, 1H), 6.37 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 6.96 (dd, $J=2.7, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.07–7.12 (m, 1H), 7.17 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.35 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 8 5

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.32 (s, 9H), 2.89–2.92 (m, 2H), 3.18 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 3.68–3.71 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.23 (t, $J=5.1\text{ Hz}$, 2H), 5.72 (br, 1H), 6.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.06 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.07 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.12 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.33 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.48 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 8 6

^1H -NMR (CDCl_3 , 400 MHz) : 1.33 (s, 9H), 2.52

— 2. 5 7 (m, 2 H), 2. 6 5—2. 7 4 (m, 4 H), 3. 7 3—3. 7 8 (m, 4 H), 4. 0 3 (s, 3 H), 4. 2 1 (t, $J=5.1$ Hz, 2 H), 4. 2 7—4. 3 2 (m, 1 H), 5. 7 1 (s, 1 H), 6. 5 1 (d, $J=5.4$ Hz, 1 H), 7. 0 6 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7. 0 6 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7. 1 2 (d, $J=9.0$ Hz, 2 H), 7. 3 3 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7. 4 9 (s, 1 H), 7. 6 3 (s, 1 H), 8. 4 9 (d, $J=5.6$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 558 (M^++1)

化合物 8 8

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) : 0. 9 6 (s, 9 H), 1. 4 4—1. 5 0 (m, 2 H), 2. 5 4—2. 6 1 (m, 2 H), 3. 0 4—3. 1 4 (m, 2 H), 3. 2 4—3. 3 0 (m, 2 H), 3. 3 5—3. 4 2 (m, 2 H), 3. 5 6—3. 6 4 (m, 2 H), 4. 0 0—4. 0 9 (m, 5 H), 4. 1 6—4. 2 5 (m, 2 H), 4. 4 7 (t, $J=6.1$ Hz, 2 H), 6. 8 1 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6. 9 5—7. 1 2 (m, 2 H), 7. 3 2 (s, 1 H), 7. 6 3 (s, 1 H), 8. 4 0 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8. 5 4 (d, $J=6.8$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 555 ($M+1$)⁺

化合物 8 9

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) : 0. 9 7 (s, 9 H), 1. 4 4—1. 5 0 (m, 2 H), 3. 1 8—3. 4 4 (m, 5 H), 3. 4 8—3. 6 8 (m, 2 H), 3. 8 0—3. 8 9 (m, 1 H), 3. 9 7—4. 2 5 (m, 7 H), 4. 3 5—4. 4 6 (m, 2 H), 4. 8 5 (br, 1 H), 6. 8 2 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H), 6. 9 9 (d, $J=8.8$ Hz, 2 H), 7. 6 4 (s, 1 H), 7. 9 6 (s, 1 H), 8. 3 9 (t, $J=8.8$ Hz, 1 H), 8. 5 3 (d, $J=6.6$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 571 ($M+1$)⁺

化合物 9 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.43–1.48 (m, 2H), 2.63–2.68 (m, 4H), 2.96 (t, $J=5.8\text{ Hz}$, 2H), 3.26–3.33 (m, 2H), 3.73–3.77 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.91–4.96 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.96 (br, 1H), 7.08 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.42–7.47 (m, 3H), 7.59 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 523 ($M+1$)

化合物 9 1

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz) : 0.97 (s, 9H), 1.48–2.02 (m, 8H), 3.19 (m, 2H), 3.25 (m, 2H), 3.72–3.80 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 4.76 (m, 2H), 6.94 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 7.24 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.64 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 8.70 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 521 (M^+-1)

化合物 9 4

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3+\text{CD}_3\text{OD}$, 400 MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.32–1.41 (m, 1H), 1.44–1.46 (m, 2H), 1.74–1.77 (m, 4H), 2.03–2.08 (m, 2H), 2.13–2.19 (m, 2H), 2.61–2.64 (m, 2H), 3.03–3.07 (m, 2H), 3.27–3.32 (m, 2H), 3.51 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 4.83 (br, 1H), 6.43 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.78 (s, 1H), 7.11 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.43 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.53 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 555 ($M+1$)⁺

化合物 9 6

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.44–1.48 (m, 2H), 1.58–1.67 (m, 2H), 1.93–2.30 (m, 6H), 2.61 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 2.78–2.86 (m, 2H), 3.27–3.35 (m, 2H), 3.72–3.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.25 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 4.93 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.92 (s, 1H), 7.10 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 7.44 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

化合物 9 7

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.96 (s, 9H), 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.45–1.51 (m, 2H), 1.95–2.05 (m, 2H), 2.90–3.00 (m, 4H), 3.28–3.35 (m, 2H), 3.73–3.81 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.37 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.79–4.84 (m, 1H), 6.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.56–6.60 (m, 1H), 6.91 (dd, $J=2.4, 11.2$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.18 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 567 ($M-1$)

化合物 9 8

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.44–1.49 (m, 2H), 2.63–2.68 (m, 4H), 2.96 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 3.26–3.34 (m, 2H), 3.74–3.78 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 4.35 (t, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.90–4.95 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.04–7.14 (m, 3H), 7.45 (s, 1H), 7.50–7.55 (m,

1 H), 7.58 (s, 1 H), 8.43 (d, J=5.4 Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 (M-1)

化合物100

1- {2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル} -3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.97 (s, 9 H), 1.42-1.54 (m, 4 H), 1.58-1.68 (m, 4 H), 2.57 (br, 4 H), 2.93 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 3.28-3.36 (m, 2 H), 4.01 (s, 3 H), 4.34 (t, J=6.3 Hz, 2 H), 4.74 (s, 1 H), 6.47 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 6.70 (s, 1 H), 7.10 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.21 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.41 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.25 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=5.1 Hz, 1 H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 555 (M)⁺

化合物102

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.92 (s, 9 H), 1.41-1.45 (m, 2 H), 3.26-3.32 (m, 2 H), 4.02 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 5.36 (br, 1 H), 6.39 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.07-7.13 (m, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.49-7.52 (m, 1 H), 7.58 (s, 1 H), 7.86 (br, 1 H), 8.44 (d, J=5.4 Hz, 1 H)

化合物103

¹H-NMR (CDCl₃, 400 MHz) : 0.95 (s, 9 H), 1.45-1.50 (m, 2 H), 3.27-3.35 (m, 2 H), 4.04 (s, 3 H), 4.04 (s, 3 H), 5.61 (br, 1 H), 6.48 (d, J=5.4 Hz, 1 H), 7.10 (dd, J=2.7, 9.0 Hz, 1 H), 7.17 (br, 1 H), 7.18 (d, J=2.7 Hz, 1 H), 7.43 (s, 1 H), 7.51 (s, 1 H), 8.29 (d, J=9.0 Hz, 1 H), 8.4

9 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 458 ($M^+ + 1$)

化合物 105

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.53–2.09 (m, 7 H), 0.85 (d, $J = 6.4$ Hz, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 3.81–3.89 (m, 1 H), 4.02 (s, 6 H), 4.71 (d, $J = 7.8$ Hz), 6.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 6.80 (s, 1 H), 7.08 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.38 (s, 1 H), 7.39 (d, $J = 8.8$ Hz, 2 H), 7.53 (s, 1 H), 8.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 464 ($M^+ + 1$)

化合物 106

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.51–2.05 (m, 7 H), 0.82 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.86 (s, 3 H), 0.90 (s, 3 H), 3.76–3.83 (m, 1 H), 3.97 (s, 6 H), 4.90 (d, $J = 8.1$ Hz, 1 H), 6.41 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 6.73–6.74 (m, 1 H), 6.83–6.93 (m, 2 H), 7.35 (s, 1 H), 7.44 (s, 1 H), 8.13 (t, $J = 9.1$ Hz, 1 H), 8.42 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 482 ($M^+ + 1$)

化合物 107

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.58–2.05 (m, 7 H), 0.87 (d, $J = 6.6$ Hz, 3 H), 0.91 (s, 3 H), 0.95 (s, 3 H), 3.78–3.87 (m, 1 H), 4.01 (s, 3 H), 4.02 (s, 3 H), 5.12 (d, $J = 7.4$ Hz, 1 H), 6.44 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H), 6.98 (s, 1 H), 7.07 (dd, $J = 2.7, 9.0$ Hz, 1 H), 7.16 (d, $J = 2.7$ Hz, 1 H), 7.39 (s, 1 H), 7.49 (s, 1 H), 8.27 (d, $J = 9.0$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J = 5.4$ Hz, 1 H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 498, 500 ($M^+ + 1$)

化合物 108

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.84–2.15 (m, 8H), 0.87 (s, 3H), 0.93 (s, 3H), 3.77–3.83 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 4.01 (s, 3H), 5.01 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.40 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.01 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 7.22 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2H), 8.38 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 450 ($M^+ + 1$)

化合物 109

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.81–2.03 (m, 8H), 0.86 (s, 3H), 0.90 (s, 3H), 3.72–3.80 (m, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 5.02 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 6.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.82–6.93 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 8.13 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.41 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 468 ($M^+ + 1$)

化合物 110

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.85–2.07 (m, 8H), 3.72–3.83 (m, 1H), 4.01 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 5.01 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 6.44 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.07 (dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.16 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.46 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 484, 486 ($M^+ + 1$)

化合物 111

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.96 (s, 9H), 1.45–1.51 (m, 2H), 3.28–3.35 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 4.74 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.4

8-6.53 (m, 2H), 6.92-7.00 (m, 2H), 7.42 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.17 (t, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.50 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 1 1 2

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0.85 (s, 9H), 1.32-1.38 (m, 2H), 2.54-2.57 (m, 4H), 2.85-2.88 (m, 2H), 3.17-3.23 (m, 2H), 3.64-3.69 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 4.23-4.26 (m, 2H), 5.36-5.38 (m, 1H), 6.34 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 6.99 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.40 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.71 (brs, 1H), 8.36 (d, $J=5.2\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 523 (M^++1)

化合物 1 1 3

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400 MHz): 0.97 (s, 9H), 1.48 (m, 2H), 3.06 (s, 3H), 3.24 (m, 2H), 3.80-4.02 (m, 10H), 4.12 (s, 3H), 4.86 (m, 2H), 6.94 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H), 7.25 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 2H), 7.61 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.62 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 8.70 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z): 536 (M^+-1)

化合物 1 1 4

1- {2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル} -3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz): 0.97 (s, 9H), 1.46-1.53 (m, 2H), 2.62-2.67 (m, 4H), 2.95 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.29-3.36 (m, 2H), 3.73-3.78 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H),

4. 7 5 (t, $J=5.6$ Hz, 1H), 6. 4 8 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6. 7 0 (s, 1H), 7. 1 0 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7. 2 1 (d, $J=2.9$ Hz, 1H), 7. 4 2 (s, 1H), 7. 5 0 (s, 1H), 8. 2 6 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 5 0 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 557 (M)⁺

化合物 115

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0. 9 7 (s, 9H), 1. 4 8 - 1. 5 2 (m, 2H), 1. 8 1 (br, 4H), 2. 3 1 (s, 3H), 2. 5 1 (br, 2H), 2. 6 8 (br, 2H), 2. 9 7 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3. 2 9 - 3. 3 5 (m, 2H), 4. 0 1 (s, 3H), 4. 3 3 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4. 7 5 (br, 1H), 6. 4 7 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6. 7 1 (s, 1H), 7. 1 1 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7. 2 1 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7. 4 1 (s, 1H), 7. 4 9 (s, 1H), 8. 2 6 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 4 9 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 570 (M⁺+1)

化合物 116

¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) : 0. 9 6 (s, 9H), 1. 1 8 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1. 4 7 - 1. 5 2 (m, 2H), 1. 9 2 - 1. 9 7 (m, 2H), 2. 8 8 - 2. 9 6 (m, 4H), 3. 2 9 - 3. 3 5 (m, 2H), 3. 7 0 - 3. 7 7 (m, 2H), 4. 0 1 (s, 3H), 4. 3 3 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4. 9 7 (t, $J=5.4$ Hz, 1H), 6. 4 8 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6. 8 2 (s, 1H), 7. 1 0 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7. 4 2 (s, 1H), 7. 5 0 (s, 1H), 8. 2 7 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8. 4 9 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

化合物 1 1 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.94 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 3H), 0.96 (s, 9H), 1.23–1.26 (m, 2H), 1.47–1.51 (m, 2H), 1.64–1.67 (m, 2H), 2.12–2.18 (m, 2H), 2.95 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.01–3.04 (m, 2H), 3.29–3.33 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.32 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 5.09 (t, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.47 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.89 (s, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7, 9.0\text{ Hz}$, 1H), 7.19 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.27 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 1H), 8.49 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H)

化合物 1 1 9

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.19 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.43–1.49 (m, 2H), 2.02 (t, $J=9.7\text{ Hz}$, 2H), 2.93–3.01 (m, 4H), 3.26–3.33 (m, 2H), 3.74–3.84 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.38 (t, $J=5.7\text{ Hz}$, 2H), 4.90–4.96 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H), 6.97 (br, 1H), 7.08 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.47 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 8.40 (d, $J=5.6\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 551 ($M+1$), 549 ($M-1$)

化合物 1 2 0

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.90 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 6H), 0.95 (s, 9H), 0.94–1.10 (m, 2H), 1.42–1.48 (m, 2H), 1.74–1.95 (m, 3H), 3.04–3.16 (m, 3H), 3.26–3.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.39–4.45 (m, 2H), 4.93 (br, 1H), 6.39 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H), 6.91 (br, 1H), 7.05 (d, $J=9.0\text{ Hz}$, 2

H), 7.39–7.44 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 549 ($M+1$), 547 ($M-1$)

化合物 121

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.43–1.49 (m, 2H), 1.88–2.06 (m, 4H), 2.38–2.50 (m, 2H), 2.53–2.62 (m, 1H), 3.09–3.14 (m, 2H), 3.26–3.34 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.41–4.46 (m, 2H), 4.87–4.93 (m, 1H), 6.40 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.07 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.18–7.33 (m, 5H), 7.42–7.50 (m, 3H), 7.55 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 597 ($M+1$), 595 ($M-1$)

化合物 122

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.88–2.09 (m, 4H), 2.26–2.47 (m, 4H), 2.55–2.66 (m, 1H), 2.83–2.92 (m, 2H), 3.24–3.37 (m, 4H), 4.01 (s, 3H), 4.27 (t, $J=6.3$ Hz, 2H), 6.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.08 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.19–7.34 (m, 5H), 7.38 (s, 1H), 7.47 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 8.39 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 611 ($M+1$)

化合物 123

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.42–1.50 (m, 4H), 1.62–1.74 (m, 6H), 1.83–1.90 (m, 2H), 2.11–2.20 (m, 2H), 2.43 (br, 1H), 2.61 (br, 4H), 2.93 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.08–3.15 (m, 2H), 3.25–3.33 (m, 2H), 4.00 (s, 3

H), 4.30 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.88–4.93 (m, 1H), 6.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.10 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.43 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.52 (s, 1H), 8.45 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 604 ($M+1$)

化合物 124

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (s, 9H), 1.42–1.49 (m, 2H), 1.61–1.73 (m, 2H), 1.76–1.98 (m, 4H), 2.13–2.25 (m, 2H), 2.64–2.71 (m, 3H), 2.93 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.02–3.09 (m, 2H), 3.26–3.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.31 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 4.90–4.95 (m, 1H), 6.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.09 (d, $J=9.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J=5.1$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 590 ($M+1$)

化合物 125

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.97 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.46–1.54 (m, 2H), 1.91–1.99 (m, 2H), 2.84–2.96 (m, 4H), 3.28–3.36 (m, 2H), 3.68–3.78 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 4.33 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 4.76 (br, 1H), 6.48 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.72 (br, 1H), 7.10 (dd, $J=2.7, 9.0$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.26 (d, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.05 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 607 ($M+\text{Na}$)⁺

化合物 1 2 6

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.93 (s, 9H), 1.40–1.48 (m, 2H), 2.60–2.66 (m, 4H), 2.94 (t, $J=6.1\text{ Hz}$, 2H), 3.25–3.34 (m, 2H), 3.72–3.78 (m, 4H), 4.02 (s, 3H), 4.32 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 5.13 (br, 1H), 6.29 (d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H), 7.11 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.42 (br, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.63 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 8.44 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H),

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 579 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

化合物 1 2 7

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.95 (s, 9H), 1.17 (s, 3H), 1.18 (s, 3H), 1.42–1.50 (m, 2H), 1.90–1.98 (m, 2H), 2.85–2.95 (m, 4H), 3.26–3.35 (m, 2H), 3.67–3.77 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 4.33 (t, $J=5.9\text{ Hz}$, 2H), 4.82 (br, 1H), 6.30 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.14 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.31 (dd, $J=2.7, 8.8\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.64 (d, $J=2.7\text{ Hz}$, 1H), 8.45 (d, $J=5.1\text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 607 ($\text{M}+\text{Na}$)⁺

化合物 1 2 8

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.95 (s, 9H), 1.18 (d, $J=6.3\text{ Hz}$, 6H), 1.44–1.50 (m, 2H), 1.99 (t, $J=10.9\text{ Hz}$, 2H), 2.90–2.98 (m, 4H), 3.24–3.33 (m, 2H), 3.71–3.80 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.36 (t, $J=6.0\text{ Hz}$, 2H), 4.90–4.95 (m, 1H), 6.39 (d, $J=5.4\text{ Hz}$, 1H), 7.04–7.13 (m, 3H)

H), 7.44 (s, 1H), 7.50–7.55 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 8.42 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 569 ($M+1$)

化合物 129

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (s, 9H), 1.41–1.51 (m, 4H), 1.63–1.70 (m, 4H), 2.57–2.64 (m, 4H), 2.96 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 3.25–3.32 (m, 2H), 4.00 (s, 3H), 4.34 (t, $J=6.0$ Hz, 2H), 5.21–5.26 (m, 1H), 6.36 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 7.04–7.07 (m, 2H), 7.40 (s, 1H), 7.49–7.55 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 8.43 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 539 ($M+1$)

化合物 130

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.92 (s, 9H), 1.18 (d, $J=6.3$ Hz, 6H), 1.19–1.75 (m, 8H), 2.55–2.61 (m, 2H), 3.17–3.31 (m, 4H), 3.98 (s, 3H), 4.16–4.19 (m, 2H), 5.07–5.09 (m, 1H), 6.44 (d, $J=5.3$ Hz, 1H), 6.82–6.95 (m, 3H), 7.39 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 8.18 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=5.3$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 567 (M^++1)

化合物 131

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.88 (s, 9H), 1.12 (s, 12H), 1.32–1.52 (m, 8H), 2.95–3.00 (m, 2H), 3.21–3.27 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.00–4.17 (m, 2H), 5.03–5.06 (m, 1H), 6.39 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 6.77–6.93 (m, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 8.11 (t, $J=9.0$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J=5.4$ Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 595 ($M^+ + 1$)

化合物 132

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : 0.90 (s, 9H), 1.17 (d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 6H), 1.27–1.67 (m, 8H), 2.54–2.61 (m, 2H), 3.16–3.23 (m, 2H), 3.24–3.29 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.02–4.18 (m, 2H), 5.15–5.18 (m, 1H), 6.36 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H), 7.03–7.09 (m, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46–7.50 (m, 1H), 7.64 (brs, 1H), 8.42 (d, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 567 ($M^+ + 1$)

化合物 133

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.94 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.95–1.12 (m, 2H), 1.33–1.40 (m, 1H), 1.50–1.65 (m, 2H), 1.71–1.77 (m, 1H), 2.03–2.10 (m, 1H), 2.61–2.66 (m, 4H), 2.95 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 3.70–3.88 (m, 6H), 4.00 (s, 3H), 4.33 (t, $J = 5.9 \text{ Hz}$, 2H), 4.94 (d, $J = 7.8 \text{ Hz}$, 1H), 6.48 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H), 6.79 (d, $J = 2.6 \text{ Hz}$, 1H), 6.91 (dd, $J = 2.6, 11.5 \text{ Hz}$, 1H), 6.96 (d, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 8.20 (t, $J = 9.0 \text{ Hz}$, 1H), 8.48 (d, $J = 5.1 \text{ Hz}$, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 565 ($M - 1$)

化合物 134

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400 MHz) : δ 0.93 (s, 3H), 0.98 (s, 3H), 0.94–1.11 (m, 2H), 1.17 (d, $J = 9.3 \text{ Hz}$, 6H), 1.33–1.38 (m, 1H), 1.46–1.65 (m, 2H), 1.70–1.76 (m, 1H), 1.94 (t, $J = 10.7 \text{ Hz}$, 2H)

H), 2.04–2.14 (m, 2H), 2.86–2.95 (m, 4H), 3.68–3.87 (m, 3H), 4.01 (s, 3H), 4.32 (t, J=5.9 Hz, 2H), 5.05 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.47 (d, J=5.1 Hz, 1H), 6.86–6.98 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 8.21 (t, J=9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.1 Hz, 1H)

質量分析値 (ESI-MS, m/z) : 595 (M+1)

下記化合物を、上記化合物の合成例に従って合成した。

化合物番号 化合物名

135 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-ニトロフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

136 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

137 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

138 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2-メトキシフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

139 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-3-メトキシフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

140 : 1-[3,5-ジクロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

141 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,3-ジメチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

142 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-2,5-ジメチルフェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

143 : 1-[4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-ウレア

144 : 1-[2-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)フェニル]-3-(1,1,3,3-テトラメチルブチル)-ウレア

1 4 5 : 1 - [4 - (7 - ベンジルオキシ - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イル
オキシ) - フェニル] - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 4 6 : 1 - { 4 - [7 - (2 - ブロモ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン
- 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 4 7 : 1 - { 4 - [7 - (3 - ブロモ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリ
ン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレ
ア

1 4 8 : 1 - { 4 - [7 - (4 - ブロモ - ブトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン
- 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 4 9 : 1 - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 -
フルオロ - フェニル] - 3 - (3 , 3 , 5 , 5 - テトラメチル - ヘキシル) - ウ
レア

1 5 0 : 1 - [4 - (6 , 7 - ジメトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 -
トリフルオロメチル - フェニル] - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 5 1 : 1 - { 4 - [7 - (3 - クロロ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリ
ン - 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレ
ア

1 5 2 : 1 - { 4 - [7 - (2 - クロロ - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン
- 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 5 3 : 1 - { 4 - [7 - (4 - クロロ - ブトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン
- 4 - イルオキシ] - フェニル } - 3 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

1 5 4 : 1 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - { 4 - [6 - メトキシ - 7 -
(3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェ
ニル } - ウレア塩酸塩

1 5 5 : 1 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - { 4 - [6 - メトキシ - 7 -
(3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェ
ニル } - ウレア塩酸塩

1 5 6 : 1 - (3 , 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - { 6 - メトキシ - 7 -
[3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キノリン - 4 -

イルオキシ} - フェニル) - ウレア塩酸塩

157 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {4 - [6-メトキシ-7-(4-ピペリジン-1-イル-ブトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - ウレア塩酸塩

158 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {4 - [6-メトキシ-7-(4-モルホリン-4-イル-ブトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - ウレア塩酸塩

159 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {6-メトキシ-7-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イル) -ブトキシ] -キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア塩酸塩

160 : 1 - {2-クロロ-4-[7-(2-クロロ-エトキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

161 : 1 - {2-クロロ-4-[7-(3-クロロ-プロポキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

162 : 1 - {2-クロロ-4-[7-(4-クロロ-ブトキシ) -6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

163 : 1 - [4 - (7-ベンジルオキシ-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - 2-クロロ-フェニル] - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

164 : 1 - (2-クロロ-4 - {7 - [4 - (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-イソインドール-2-イル) -ブトキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

165 : 1 - {2-クロロ-4 - [6-メトキシ-7 - (2-ピロリジン-1-イル-エトキシ) -キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

166 : 1 - {2-クロロ-4 - [7 - (2-ジメチルアミノ-エトキシ) - 6

ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ]ーフェニル}ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

167: 1ー{2ークロロー4ー[7ー(2ージエチルアミノーエトキシ)ー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ]ーフェニル}ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

168: 1ー{2ークロロー4ー[6ーメトキシー7ー(ピペリジンー4ーイルメトキシ)ーキノリンー4ーイルオキシ]ーフェニル}ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

169: 1ー{2ークロロー4ー[6ーメトキシー7ー(1ーメチルーピペリジンー4ーイルメトキシ)ーキノリンー4ーイルオキシ]ーフェニル}ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

170: 1ー(2ークロロー4ー{7ー[1ー(2ーヒドロキシーエチル)ーピペリジンー4ーイルメトキシ]ー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ}ーフェニル)ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

171: 1ー(2ークロロー4ー{6ーメトキシー7ー[1ー(2ーメトキシーエチル)ーピペリジンー4ーイルメトキシ]ーキノリンー4ーイルオキシ}ーフェニル)ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

172: 1ー{2ークロロー4ー[7ー(3ージメチルアミノープロポキシ)ー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ]ーフェニル}ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

173: 1ー(2ークロロー4ー{7ー[2ー(1,3ージオキソー1,3ージヒドロイソインドールー2ーイル)ーエトキシ]ー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ}ーフェニル)ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

174: 1ー(2ークロロー4ー{7ー[3ー(1,3ージオキソー1,3ージヒドロイソインドールー2ーイル)ープロポキシ]ー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ}ーフェニル)ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

175: 1ー{4ー[7ー(4ーアミノーブトキシ)ー6ーメトキシーキノリンー4ーイルオキシ]ー2ークロローフェニル}ー3ー(3,3ージメチルーブチル)ーウレア

176 : 1 - [4 - (7 - {2 - [ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - クロロ - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

177 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (7 - {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

178 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (7 - {3 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - プロポキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

179 : 1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - ピロリジン - 1 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

180 : 1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - ピペリジン - 1 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

181 : 1 - {4 - [7 - (3 - アゼパン - 1 - イル - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロ - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

182 : 1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

183 : 1 - {2 - クロロ - 4 - [7 - (3 - ジエチルアミノ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

184 : 1 - [4 - (7 - {3 - [ビス - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - プロポキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - 2 - クロロ - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

185 : 1 - {4 - [7 - (2 - アゼパン - 1 - イル - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - 2 - クロロ - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジ

メチル－ブチル)－ウレア

186 : 1－(2－クロロ－4－{6－メトキシ－7－[2－(4－メチル－
[1, 4]ジアゼパン－1－イル)－エトキシ]－キノリン－4－イルオキシ}
－フェニル)－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

187 : 1－(2－クロロ－4－{6－メトキシ－7－[3－(4－メチル－ピ
ペラジン－1－イル)－プロポキシ]－キノリン－4－イルオキシ}－フェニ
ル)－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

188 : 1－(2－クロロ－4－{6－メトキシ－7－[3－(4－メチル－
[1, 4]ジアゼパン－1－イル)－プロポキシ]－キノリン－4－イルオキシ}
－フェニル)－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

189 : 3－(4－{3－クロロ－4－[3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－
ウレイド]－フェノキシ}－6－メトキシ－キノリン－7－イルオキシメチル)
－ピペリジン－1－カルボン酸tert－ブチルエステル

190 : 1－{2－クロロ－4－[6－メトキシ－7－(ピペリジン－3－イル
メトキシ)－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3－(3, 3－ジメチ
ル－ブチル)－ウレア

191 : 1－{2－クロロ－4－[7－(3－ジエチルアミノ－2－ヒドロキシ
－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3
－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

192 : 1－{2－クロロ－4－[7－(2－ヒドロキシ－3－ピロリジン－1
－イル－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニ
ル}－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

193 : 1－{2－クロロ－4－[7－(2－ヒドロキシ－3－ピペリジン－1
－イル－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニ
ル}－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

194 : 1－{4－[7－(3－アゼパン－1－イル－2－ヒドロキシ－プロポ
キシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－2－クロロ－フェニル}
－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

195 : 1－{2－クロロ－4－[7－(2－ヒドロキシ－3－モルホリン－4

－イル－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニ
ル}－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

196: 1－(2－クロロ－4－{7－[2－ヒドロキシ－3－(4－メチル－
[1, 4] ジアゼパン－1－イル)－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン－
4－イルオキシ}－フェニル)－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

197: 1－{2－クロロ－4－[7－(2－ヒドロキシ－3－モルホリン－4
－イル－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニ
ル}－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

198: 1－{2－クロロ－4－[7－(3－エチルアミノ－2－ヒドロキシ－
プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3－
(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

199: 1－{2－クロロ－4－[7－(3－ジメチルアミノ－2－ヒドロキシ
－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3
－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

200: 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{7－[3－(2, 6
－ジメチル－モルホリン－4－イル)－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン
－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

201: 1－{2－クロロ－4－[7－(2－ヒドロキシ－3－モルホリン－4
－イル－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニ
ル}－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

202: 1－{2－クロロ－4－[6－メトキシ－7－(2－ピペリジン－4－
イル－エトキシ)－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3－(3, 3－
ジメチル－ブチル)－ウレア

203: 1－{2－クロロ－4－[6－メトキシ－7－(2－ピペリジン－2－
イル－エトキシ)－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3－(3, 3－
ジメチル－ブチル)－ウレア

204: 1－{4－[7－(3－クロロ－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリ
ン－4－イルオキシ]－2－フルオロ－フェニル}－3－(3, 3－ジメチル－
ブチル)－ウレア

205 : 1 - {2-クロロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル} - 3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

206 : 1 - {2-クロロ-4-[7-(2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル} - 3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

207 : 1 - (2-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

208 : 1 - (2-クロロ-4-{7-[3-(2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

209 : 1 - (3,3-ジメチル-ブチル)-3-{2-フルオロ-4-[7-(2-ヒドロキシ-3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

210 : 1 - (3,3-ジメチル-ブチル)-3-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

211 : 1 - {2-クロロ-4-[7-(2-ヒドロキシ-エトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

212 : (4-tert-ブチル-フェニル)-{4-[7-メトキシ-6-(2-モルホリン-4-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-アミン

213 : 1 - {4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-7-メトキシ-キノリン-6-イルオキシ}-3-モルホリン-4-イル-プロパン-2-オール

214 : 4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-7-メトキシ-キノリン-6-オール

215 : (4 - {4 - [3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレイド] - フェノキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ) - 酢酸メチルエステル

216 : 1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - オール

217 : [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール

218 : 2 - [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - エタノール

219 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - [4 - (7 - {2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア

220 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - [4 - (7 - {3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロポキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア

221 : (4 - {4 - [3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレイド] - フェノキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ) - 酢酸

222 : 1 - {4 - [6 - (2 - ジメチルアミノ - エトキシ) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

223 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - {4 - [7 - メトキシ - 6 - (3 - モルホリン - 4 - イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - ウレア

224 : 1 - {4 - [6 - (3 - ジメチルアミノ - プロポキシ) - 7 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

225 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - {4 - [6 - (2 - ヒドロキ

シー 3-モルホリン-4-イル-プロポキシ)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

226: 1- {4- [6- (3-ジメチルアミノ-2-ヒドロキシ-プロポキシ)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3- (3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア

227: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル)-3- {4- [7-メトキシ-6- (4-モルホリン-4-イル-ブトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

228: 1- {4- [6- (4-ジメチルアミノ-ブトキシ)-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3- (3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア

229: 2- {4- [4- (4-イソプロピル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-1-モルホリン-4-イル-エタノン

230: [1, 4'] ビペリジンイル-1'-カルボン酸 4- {4- [3- (3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレイド]-3-フルオロ-フェノキシ}-6-メトキシ-キノリン-7-イルエステル

231: 1- (3, 3-ジメチル-ブチル)-3- (4- {6- [3- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-プロポキシ]-7-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-3-フルオロ-フェニル)-ウレア

232: (4-tert-ブチル-フェニル)- (4- {7- [3- (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-アミン

233: (4-tert-ブチル-フェニル)- (4- {7- [3- (3, 5-ジメチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-アミン

234: (4-tert-ブチル-フェニル)- (4- {6-メトキシ-7- [3- (4-フェニル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-アミン

235 : (4 - {7 - [3 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - (4 - tert - ブチル - フェニル) - アミン

236 : {4 - [7 - (3 - [1, 4'] ビピペリジンイル - 1' - イル - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - (4 - tert - ブチル - フェニル) - アミン

237 : (4 - tert - ブチル - フェニル) - (4 - {6 - メトキシ - 7 - [3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - アミン

238 : (4 - tert - ブチル - フェニル) - (4 - {7 - [2 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - アミン

239 : (4 - tert - ブチル - フェニル) - (4 - {7 - [2 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - アミン

240 : (4 - tert - ブチル - フェニル) - (4 - {6 - メトキシ - 7 - [2 - (4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - アミン

241 : (4 - {7 - [2 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - (4 - tert - ブチル - フェニル) - アミン

242 : {4 - [7 - (2 - [1, 4'] ビピペリジンイル - 1' - イル - エトキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - (4 - tert - ブチル - フェニル) - アミン

243 : (4 - tert - ブチル - フェニル) - (4 - {6 - メトキシ - 7 - [2 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - アミン

244 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン - 4 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン

－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

245 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{7－[3－(3, 5－ジメチル－ピペリジン－1－イル)－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

246 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{6－メトキシ－7－[3－(4－フェニル－ピペリジン－1－イル)－プロポキシ]－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

247 : 1－(4－{7－[3－(4－ベンジル－ピペリジン－1－イル)－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

248 : 1－{4－[7－(3－[1, 4'] ビピペリジニル－1'－イル－プロポキシ)－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ]－フェニル}－3－(3, 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

249 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{6－メトキシ－7－[3－(4－ピロリジン－1－イル－ピペリジン－1－イル)－プロポキシ]－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

250 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{7－[3－(2, 6－ジメチル－モルホリン－4－イル)－2－ヒドロキシ－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

251 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{7－[3－(3, 5－ジメチル－ピペリジン－1－イル)－2－ヒドロキシ－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

252 : 1－(3, 3－ジメチル－ブチル)－3－(4－{7－[2－ヒドロキシ－3－(4－フェニル－ピペリジン－1－イル)－プロポキシ]－6－メトキシ－キノリン－4－イルオキシ}－フェニル)－ウレア

253 : 1－{4－[4－(4－tert－ブチル－フェニルアミノ)－フェノキシ]－6－メトキシ－キノリン－7－イルオキシ}－3－(2, 6－ジメチル－モルホリン－4－イル)－プロパン－2－オール

254 : 1－{4－[4－(4－tert－ブチル－フェニルアミノ)－フェノ

キシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - 3 - (3, 5 - ジメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール

256 : 1 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - 3 - (4 - フェニル - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール

257 : 1 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - 3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロパン - 2 - オール

258 : 1 - [1, 4'] ビピペリジンイル - 1' - イル - 3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロパン - 2 - オール

259 : 1 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - 3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - プロパン - 2 - オール

260 : 1 - (4 - {7 - [3 - (4 - ベンジル - ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

261 : 1 - {4 - [7 - (3 - [1, 4'] ビピペリジンイル - 1' - イル - 2 - ヒドロキシ - プロポキシ) - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

262 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - ヒドロキシ - 3 - (4 - ピロリジン - 1 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

263 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

265 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

266 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [3 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

267 : 1 - [2 - クロロ - 4 - (7 - {3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロポキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

268 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [3 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

269 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - [4 - (7 - {3 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - メチル - アミノ] - プロポキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア

270 : [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール

271 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {6 - メトキシ - 7 - [3 - (2 - メトキシ - エチルアミノ) - プロポキシ] - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

272 : 2 - [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - エタノール

273 : 1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - フルオロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - オール

274 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

275 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} -

フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

276: 1 - (3 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 3-クロロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン-4-オール

277: [1 - (3 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 3-クロロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン-4-イル] - メタノール

278: 1 - (2 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 3-クロロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} - エチル) - ピペリジン-4-オール

279: [1 - (2 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 3-クロロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} - エチル) - ピペリジン-4-イル] - メタノール

280: (4-tert-ブチル-フェニル) - (4 - {6-メトキシ-7-[2 - (4-メトキシ-ピペリジン-1-イル) - エトキシ] - キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - アミン

281: (4-tert-ブチル-フェニル) - (4 - {6-メトキシ-7-[2 - (4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - エトキシ] - キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - アミン

282: 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {6-メトキシ-7-[3 - (4-メトキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロポキシ] - キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

283: [1 - (2 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 2-フルオロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} - エチル) - ピペリジン-4-イル] - メタノール

284: 1 - (2 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 2-フルオロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ} - エチル) - ピペリジン-4-オール

285: 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (3-フルオロ-4 - {7-

[3-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

286: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(3-フルオロ-4-{7-[3-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-プロポキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

287: 1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ピペリジン-4-オール

288: [1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール

289: 1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ピペリジン-4-オール

290: [1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-フルオロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-メタノール

292: 1-[2-クロロ-4-(7-{2-[4-(2-ヒドロキシ-エチル)-ピペリジン-1-イル]-エトキシ}-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3, 3-ジメチル-ブチル)-ウレア

293: 2-[1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-ピペリジン-4-イル]-エタノール

294: 2-[1-(3-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-3-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-プロピル)-ピペリジン-4-イル]-エタノール

295: 1-(3, 3-ジメチル-ブチル)-3-(3-フルオロ-4-{7-[2-(4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

296 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (3-フルオロ-4 - {7 - [2 - (4-ヒドロキシー-ピペリジン-1-イル) - エトキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

297 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [3-フルオロ-4 - (7 - {2 - [4 - (2-ヒドロキシー-エチル) - ピペリジン-1-イル] - エトキシ} - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

298 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [3-フルオロ-4 - (7 - {3 - [4 - (2-ヒドロキシー-エチル) - ピペリジン-1-イル] - プロポキシ} - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

299 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2-フルオロ-4 - {7 - [2 - (4-ヒドロキシー-ピペリジン-1-イル) - エトキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

300 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2-フルオロ-4 - {7 - [2 - (4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - エトキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

301 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2-フルオロ-4 - (7 - {2 - [4 - (2-ヒドロキシー-エチル) - ピペリジン-1-イル] - エトキシ} - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

302 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2-フルオロ-4 - {7 - [3 - (4-ヒドロキシー-ピペリジン-1-イル) - プロポキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

303 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2-フルオロ-4 - {7 - [3 - (4-ヒドロキシメチル-ピペリジン-1-イル) - プロポキシ] - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

304 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2-フルオロ-4 - (7 - {3 - [4 - (2-ヒドロキシー-エチル) - ピペリジン-1-イル] - プロポキシ} - 6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

305 : 2 - [1 - (2 - {4 - [4 - (4-tert-ブチル-フェニルアミノ) - 3-フルオロ-フェノキシ] - 6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ

シ} - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - エタノール

306 : 2 - [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 3 - フルオロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - エタノール

307 : 1 - (2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - クロロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - ピペリジン - 4 - オール

308 : [1 - (2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - クロロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール

309 : 1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - クロロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - オール

310 : [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - クロロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - メタノール

311 : 1 - (3 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

312 : 1 - (3 - クロロ - 4 - {7 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

313 : 2 - [1 - (2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - クロロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - エタノール

314 : 2 - [1 - (3 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - 2 - クロロ - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - プロピル) - ピペリジン - 4 - イル] - エタノール

315 : 1 - [3 - クロロ - 4 - (7 - {2 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチ

ル) - ピペリジン - 1 - イル] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イ
ルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

3 1 6 : 1 - [3 - クロロ - 4 - (7 - {3 - [4 - (2 - ヒドロキシ - エチ
ル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロポキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 -
イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

3 1 7 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [3 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フ
ェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

3 1 8 : 1 - {3 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (3 - モルホリン - 4 -
イル - プロポキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3
- ジメチル - ブチル) - ウレア

3 1 9 : 1 - (3 - クロロ - 4 - {7 - [3 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フ
ェニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

3 2 0 : 1 - {2 - クロロ - 4 - [6 - メトキシ - 7 - (4 - モルホリン - 4 -
イル - ブトキシ) - キノリン - 4 - イルオキシ] - フェニル} - 3 - (3, 3 -
ジメチル - ブチル) - ウレア

3 2 1 : 1 - (2 - クロロ - 4 - {7 - [4 - (2, 6 - ジメチル - モルホリン
- 4 - イル) - ブトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェ
ニル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

3 2 2 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {6 - [3 - (4 - ヒ
ドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 7 - メトキシ - キノリン -
4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

3 2 3 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {6 - [3 - (4 - ヒ
ドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - プロポキシ] - 7 - メトキシ - キノ
リン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

3 2 4 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - [4 - (6 - {3 - [4 -
(2 - ヒドロキシ - エチル) - ピペリジン - 1 - イル] - プロポキシ} - 7 - メ
トキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 2 5 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - 2 - フルオロ-フェニル) - ウレア

3 2 6 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - {3 - フルオロ-4 - [6 - メトキシ-7 - (3 - モルホリン-4-イル-プロポキシ) - キノリン-4-イルオキシ] - フェニル} - ウレア

3 2 7 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (4 - {7 - [3 - (2, 6-ジメチル-モルホリン-4-イル) - プロポキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - 3 - フルオロ-フェニル) - ウレア

3 2 8 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [4 - (7 - {2 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 2 9 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2 - フルオロ-4 - {7 - [2 - (2-ヒドロキシ-エチル-アミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

3 3 0 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2 - フルオロ-4 - (7 - {2 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 3 1 : 1 - (2-クロロ-4 - {7 - [2 - (2-ヒドロキシ-エチル-アミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - 3 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - ウレア

3 3 2 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - (2 - フルオロ-4 - {7 - [3 - (2-ヒドロキシ-エチル-アミノ) - プロポキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル) - ウレア

3 3 3 : 1 - (3, 3-ジメチル-ブチル) - 3 - [2 - フルオロ-4 - (7 - {3 - [(2-ヒドロキシ-エチル) - メチル-アミノ] - プロポキシ} - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ) - フェニル] - ウレア

3 3 4 : 1 - (2-クロロ-4 - {7 - [3 - (2-ヒドロキシ-エチル-アミノ) - プロポキシ] - 6 - メトキシ-キノリン-4-イルオキシ} - フェニル)

－ 3 － (3 , 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

3 3 5 : 2－ [(2－ { 4－ [4－ (4－tert－ブチル－フェニルアミノ)
－ 3－フルオロ－フェノキシ] － 6－メトキシ－キノリン－ 7－イルオキシ } －
エチル) － (2－ヒドロキシ－エチル) －アミノ] －エタノール

3 3 6 : 2－ [(2－ { 4－ [4－ (4－tert－ブチル－フェニルアミノ)
－ 2－フルオロ－フェノキシ] － 6－メトキシ－キノリン－ 7－イルオキシ } －
エチル) － (2－ヒドロキシ－エチル) －アミノ] －エタノール

3 3 7 : 2－ [(2－ { 4－ [4－ (4－tert－ブチル－フェニルアミノ)
－ 3－クロロ－フェノキシ] － 6－メトキシ－キノリン－ 7－イルオキシ } －エ
チル) － (2－ヒドロキシ－エチル) －アミノ] －エタノール

3 3 8 : 1－ (3－クロロ－ 4－ { 7－ [3－ (4－ヒドロキシ－ピペリジン－
1－イル) －プロポキシ] － 6－メトキシ－キノリン－ 4－イルオキシ } －フェ
ニル) － 3－ (3 , 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

3 3 9 : 1－ (3－クロロ－ 4－ { 7－ [3－ (4－ヒドロキシメチル－ピペリ
ジン－ 1－イル) －プロポキシ] － 6－メトキシ－キノリン－ 4－イルオキシ }
－フェニル) － 3－ (3 , 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

3 4 0 : 1－ (3 , 3－ジメチル－ブチル) － 3－ [4－ (7－ { 2－ [エチル
－ (2－ヒドロキシ－エチル) －アミノ] －エトキシ } － 6－メトキシ－キノリ
ン－ 4－イルオキシ) －フェニル] －ウレア

3 4 1 : 1－ (3 , 3－ジメチル－ブチル) － 3－ [4－ (7－ { 2－ [エチル
－ (2－ヒドロキシ－エチル) －アミノ] －エトキシ } － 6－メトキシ－キノリ
ン－ 4－イルオキシ) － 2－フルオロ－フェニル] －ウレア

3 4 2 : 1－ [2－クロロ－ 4－ (7－ { 2－ [エチル－ (2－ヒドロキシ－エ
チル) －アミノ] －エトキシ } － 6－メトキシ－キノリン－ 4－イルオキシ) －
フェニル] － 3－ (3 , 3－ジメチル－ブチル)－ウレア

3 4 3 : 1－ (3 , 3－ジメチル－ブチル) － 3－ [4－ (7－ { 3－ [エチル
－ (2－ヒドロキシ－エチル) －アミノ] －プロポキシ } － 6－メトキシ－キノ
リン－ 4－イルオキシ) －フェニル] －ウレア

3 4 4 : 1－ (3 , 3－ジメチル－ブチル) － 3－ [4－ (7－ { 3－ [エチル

- (2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-プロポキシ}-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-2-フルオロ-フェニル]-ウレア
 345: 1-[2-クロロ-4-(7-{3-[エチル-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-プロポキシ}-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア
 346: 2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-2-クロロ-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エタノール
 347: N1-[4-(tert-ブチル)フェニル]-4-[(6-メトキシ-7-{2-[(テトラヒドロ-2-フランメチル)アミノ]エトキシ}-4-キノリル)オキシ]アニリン
 348: 2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-メチル-アミノ]-エタノール塩酸塩
 349: 2-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-(2-ヒドロキシ-エチル)-アミノ]-エタノール塩酸塩
 350: [1-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチルアミノ)-シクロペンチル]-メタノール
 351: 2-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチルアミノ)-2-エチル-プロパン-1,3-ジオール
 352: 1-[(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチル)-(2-ヒドロキシ-プロピル)-アミノ]-プロパン-2-オール
 353: 2-(2-{4-[4-(4-tert-ブチル-フェニルアミノ)-フェノキシ]-6-メトキシ-キノリン-7-イルオキシ}-エチルアミノ)-プロパン-1-オール

354 : 1 - (4 - {7 - [2 - (1, 1 - ビス - ヒドロキシメチル - プロピル
アミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニ
ル) - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

355 : [1 - (2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ)
- フェノキシ] - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - イルオキシ} - エチル) - ピペ
リジン - 4 - イル] - メタノール

356 : 2 - (2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) -
フェノキシ] - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - イルオキシ} - エチルアミノ) -
エタノール

357 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ)
- フェノキシ] - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - イルオキシ} - エチル) - メチ
ル - アミノ] - エタノール

358 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ)
- フェノキシ] - 7 - メトキシ - キノリン - 6 - イルオキシ} - エチル) - (2
- ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - エタノール

359 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (1 - ヒ
ドロキシメチル - シクロペンチルアミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリ
ン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

360 : 1 - [4 - (7 - {2 - [ビス - (2 - ヒドロキシ - プロピル) - アミ
ノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] -
3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

361 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2 - ヒ
ドロキシ - 1 - メチル - エチルアミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン
- 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

362 : 1 - [4 - (7 - {2 - [シクロヘキシル - (2 - ヒドロキシ - エチ
ル) - アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェ
ニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

363 : N1 - [4 - (tert - ブチル) フェニル] - 4 - [(6 - メトキシ
- 7 - {2 - [(2 - メトキシ - 1 - メチルエチル) アミノ] エトキシ} - 4 -

キノリル) オキシ] アニリン

364 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - シクロヘキシル - アミノ] - エタノール

365 : 2 - [ベンジル - (2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - アミノ] - エタノール

366 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - プロピル - アミノ] - エタノール

367 : 2 - [(2 - {4 - [4 - (4 - tert - ブチル - フェニルアミノ) - フェノキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 7 - イルオキシ} - エチル) - イソプロピル - アミノ] - エタノール

368 : 1 - [4 - (7 - {2 - [ベンジル - (2 - ヒドロキシ - エチル) - アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - 3 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - ウレア

369 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - [4 - (7 - {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - プロピル - アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア

370 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - [4 - (7 - {2 - [(2 - ヒドロキシ - エチル) - イソプロピル - アミノ] - エトキシ} - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ) - フェニル] - ウレア

371 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (4 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - イル) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

372 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (2 - ヒドロキシ - エチルアミノ) - エトキシ] - 6 - メトキシ - キノリン - 4 - イルオキシ} - フェニル) - ウレア

373 : 1 - (3, 3 - ジメチル - ブチル) - 3 - (4 - {7 - [2 - (4 - ヒ

ドロキシーピペリジン-1-イル)-エトキシ]-6-メトキシキノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

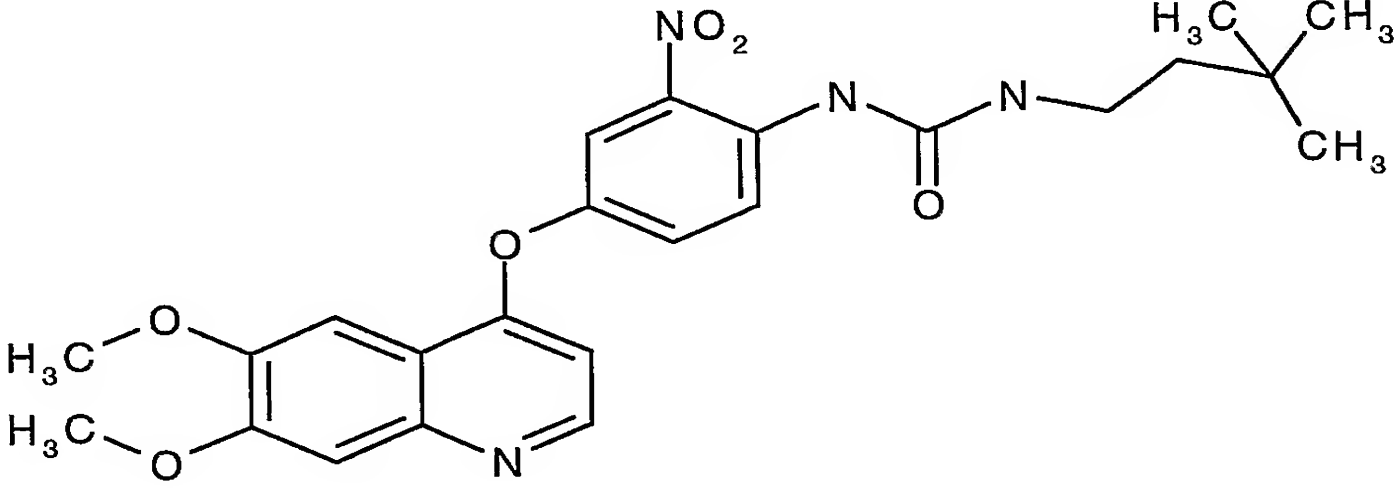
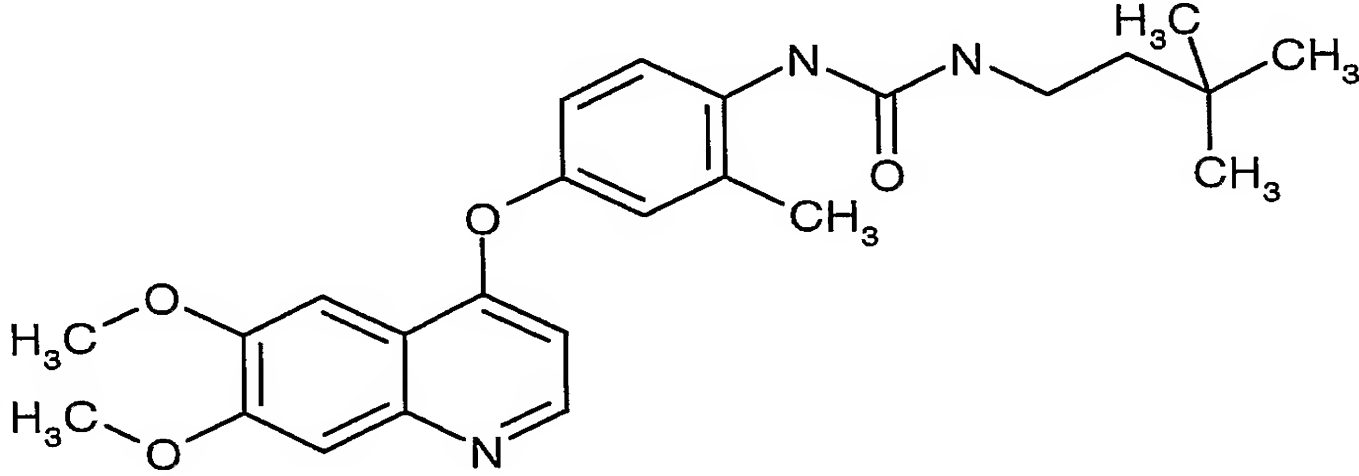
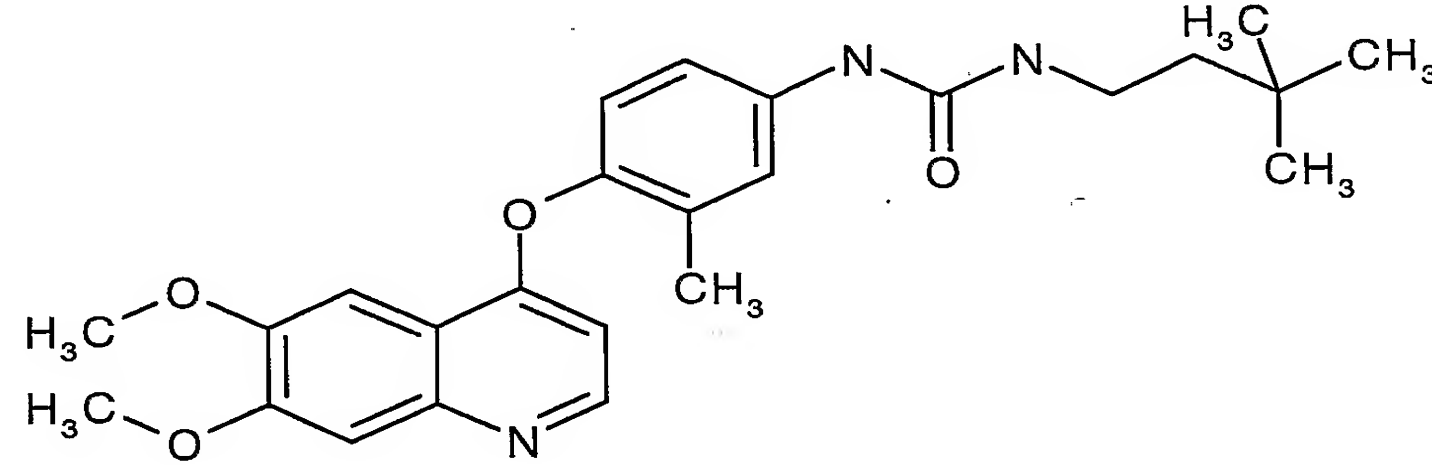
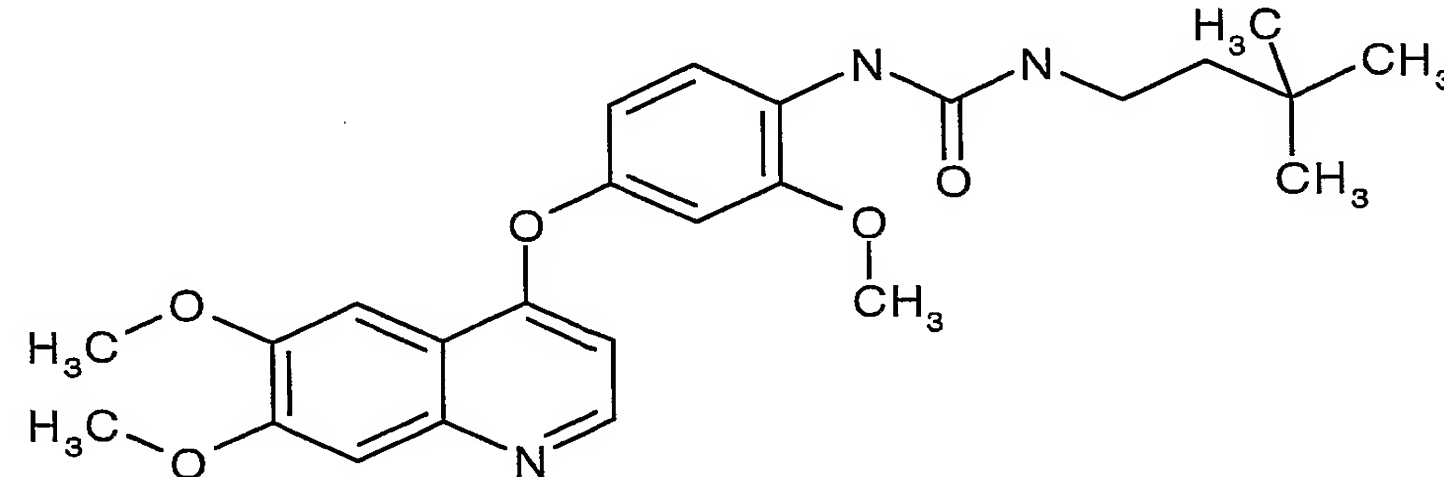
374: 1-[3-クロロ-4-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチルブチル)-ウレア

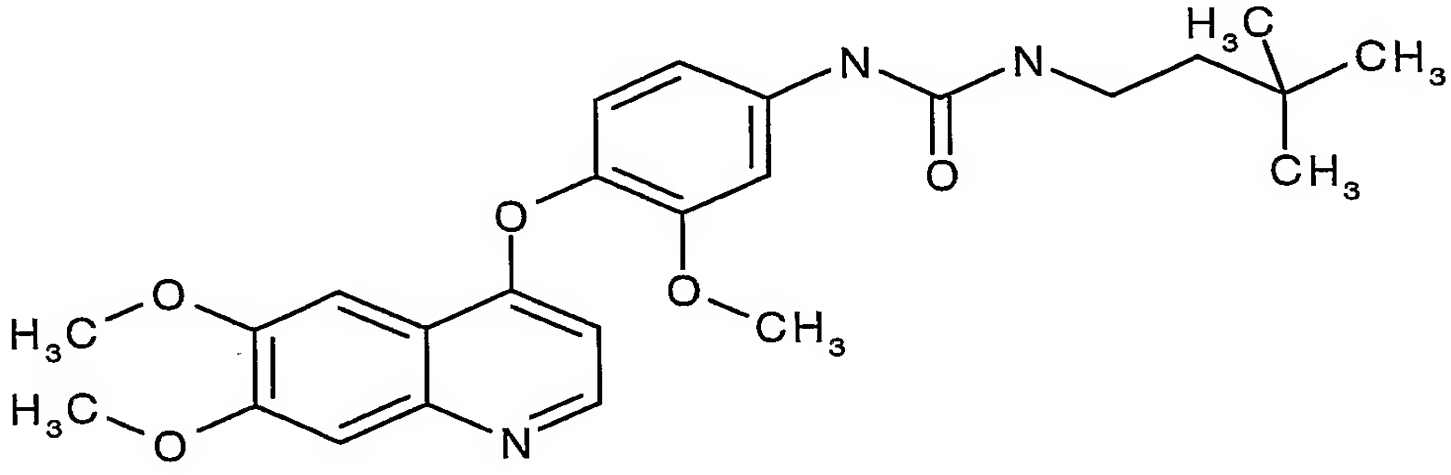
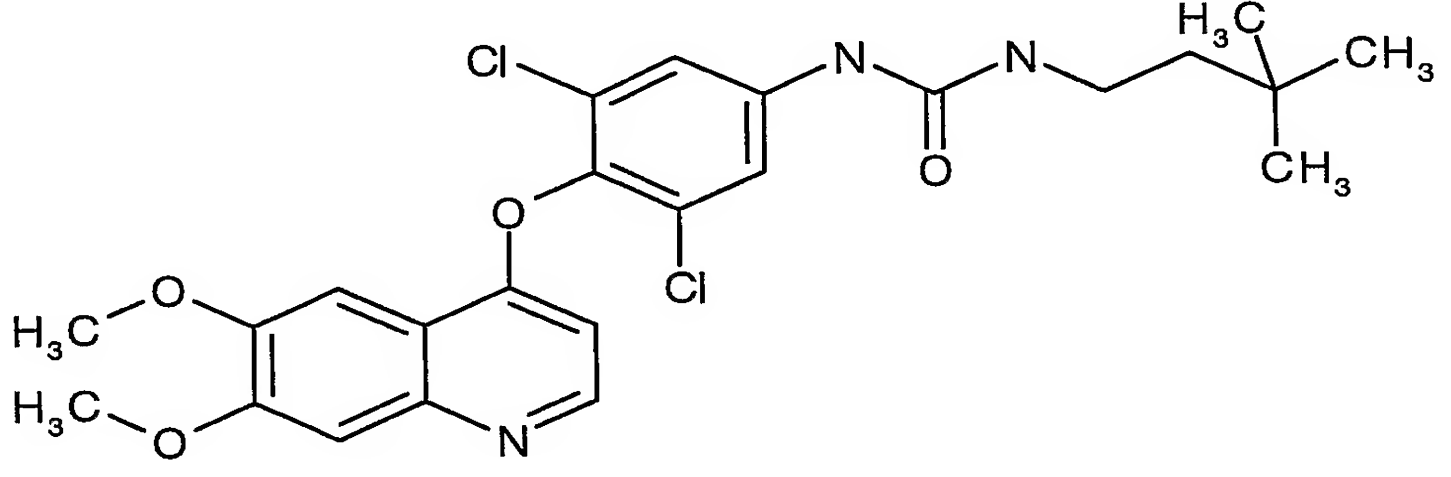
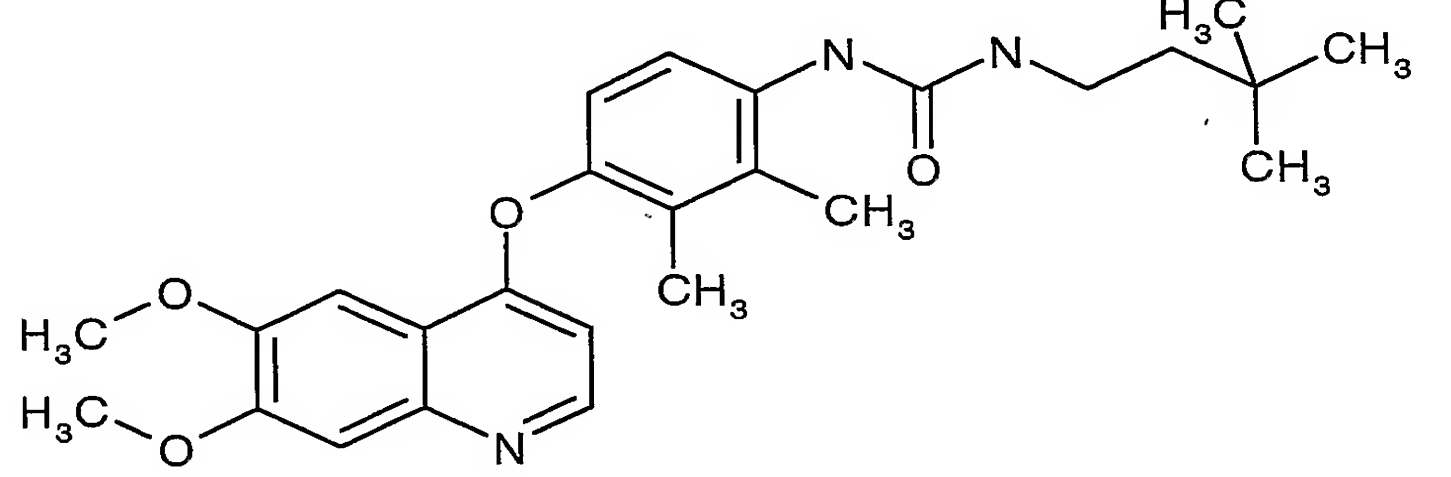
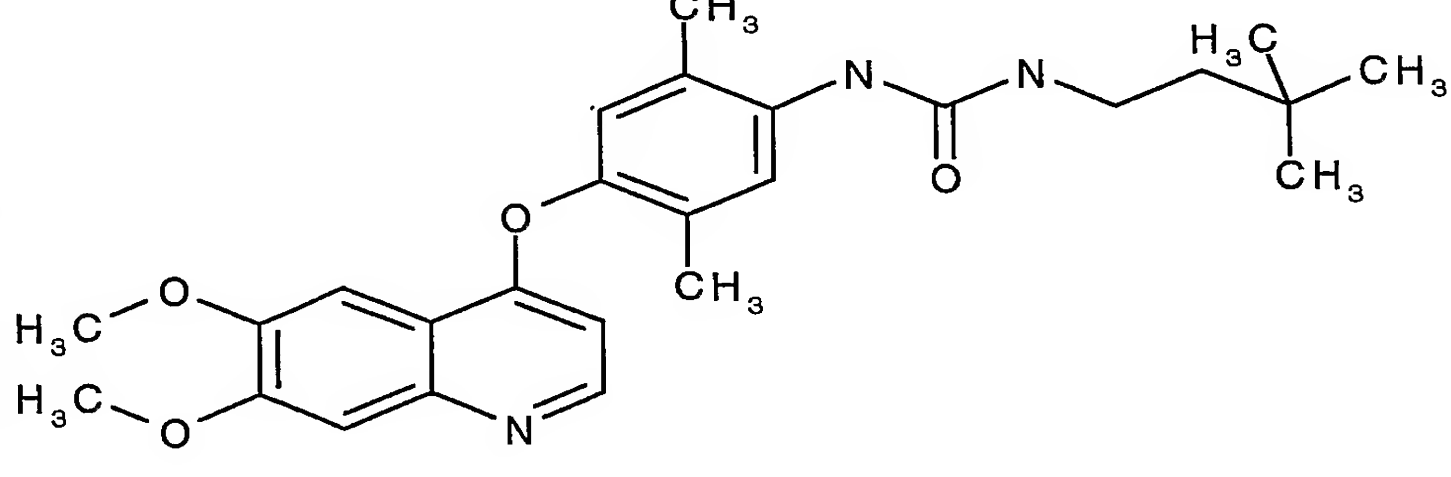
375: 1-(3,3-ジメチルブチル)-3-{4-[6-メトキシ-7-(2-モルホリン-4-イル-2-オキソ-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

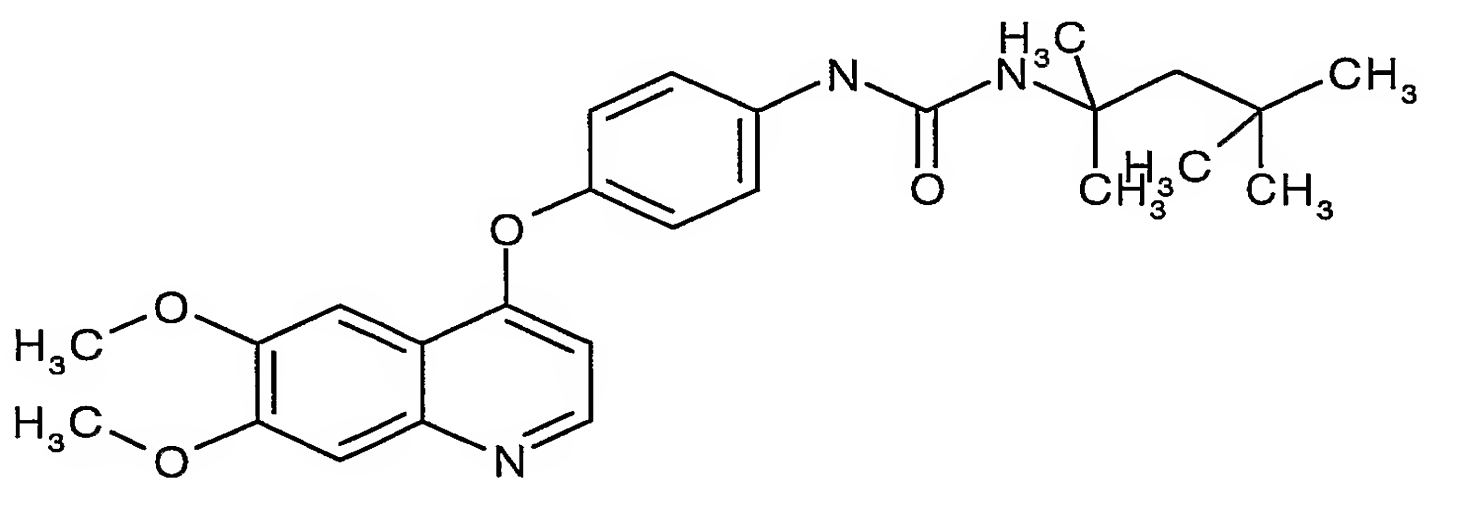
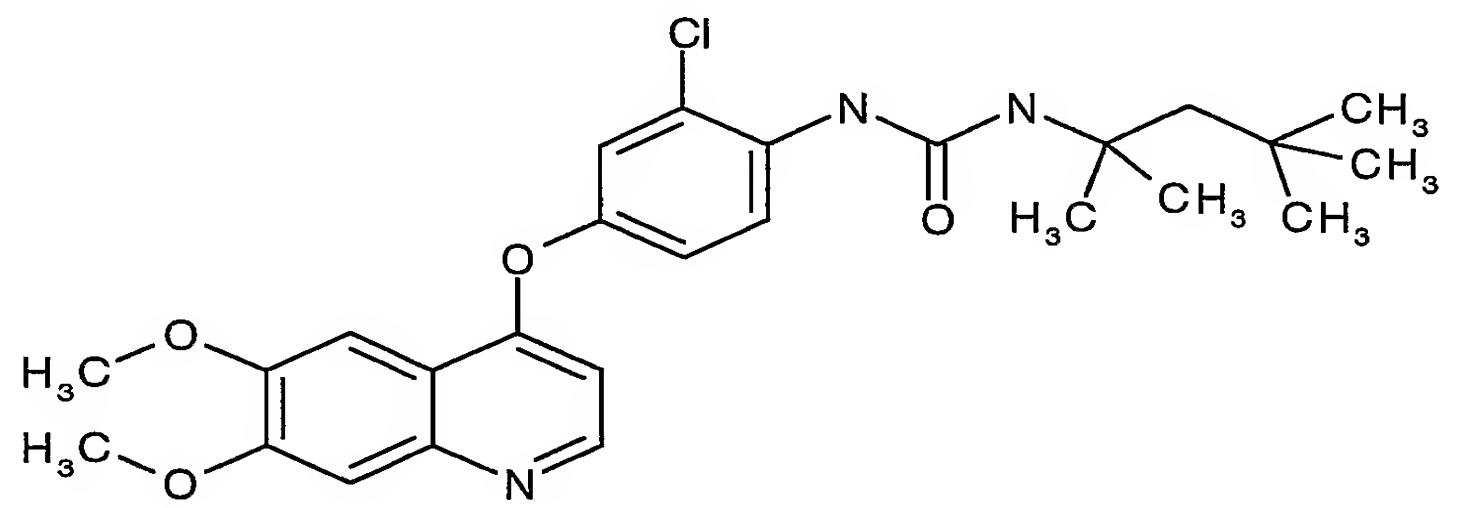
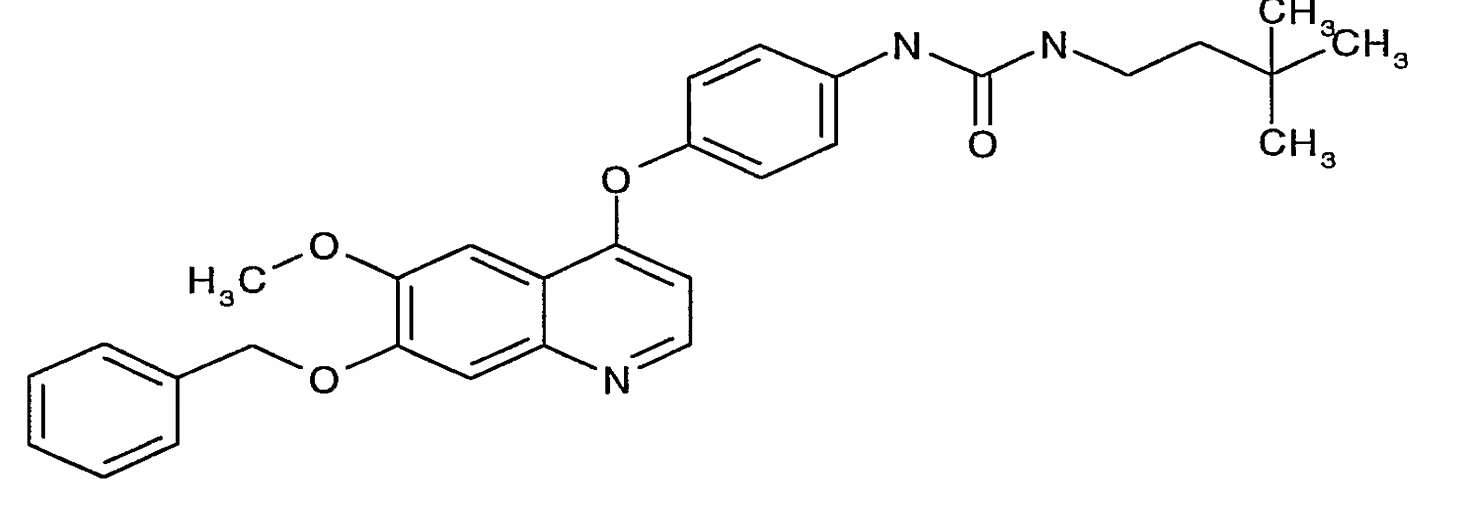
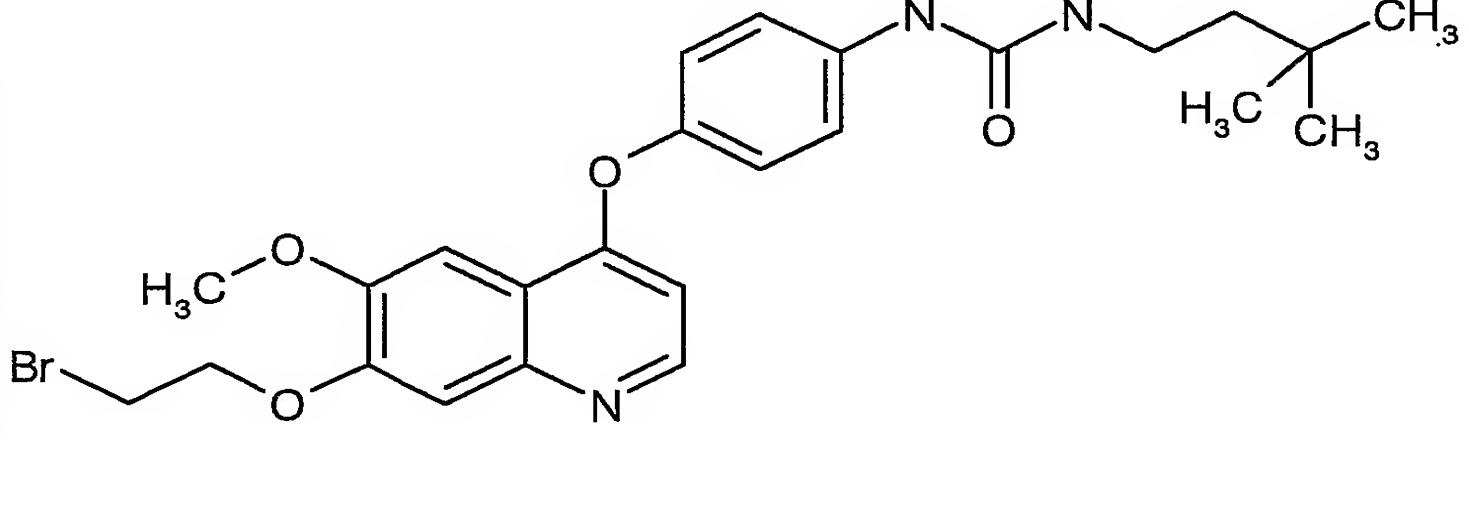
化合物135~141、165、179、180、183、202、207、および245についての質量分析の結果は下記の通りであった。

化合物番号	質量分析 (m/z)
135	469 [M+1]
136	438 [M+1]
137	438 [M+1]
138	454 [M+1]
139	454 [M+1]
140	492 [M+1]
141	452 [M+1]
165	541 [M+1]
179	555 [M+1]
180	569 [M+1]
183	557 [M+1]
202	555 [M+1]
207	583 [M+1]
245	563 [M+1]

化合物135~375の化学構造を下記に示す。

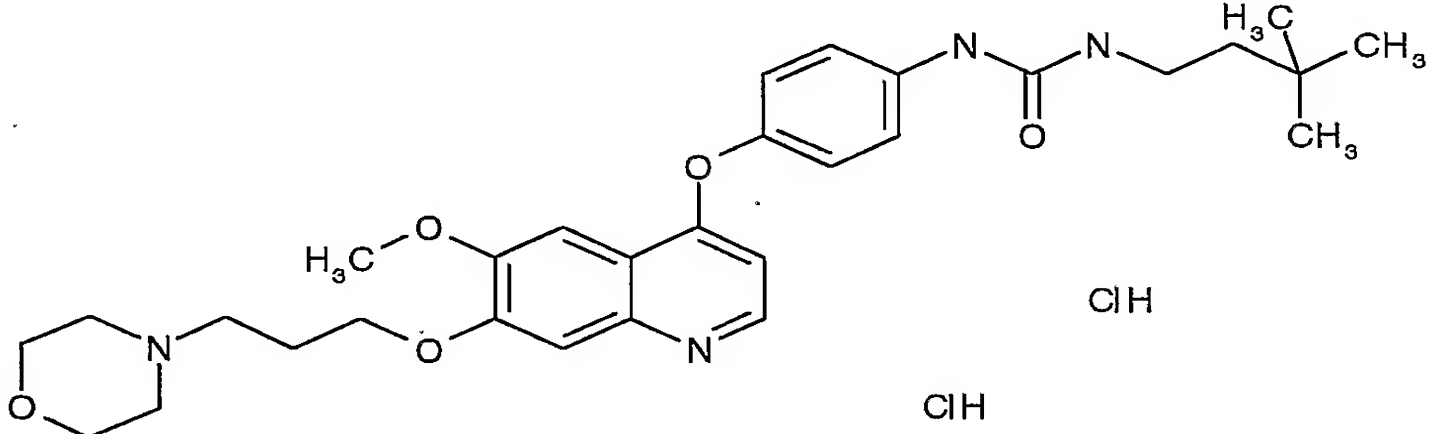
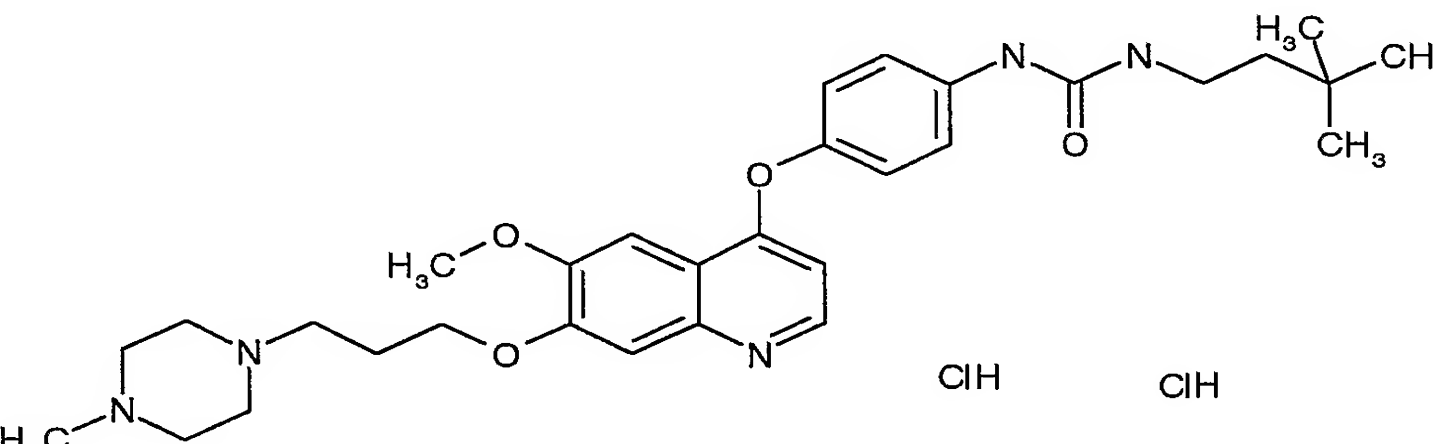
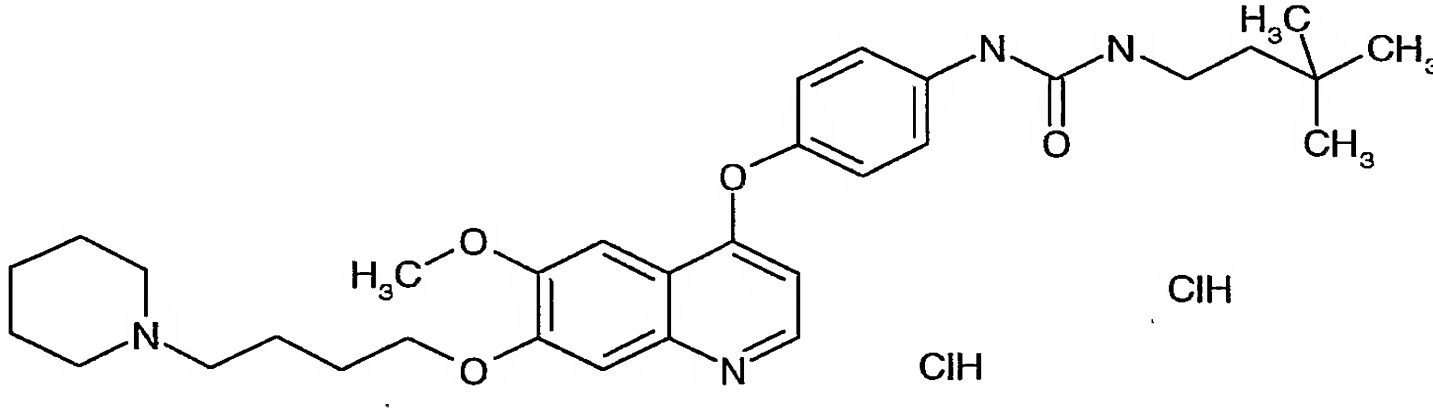
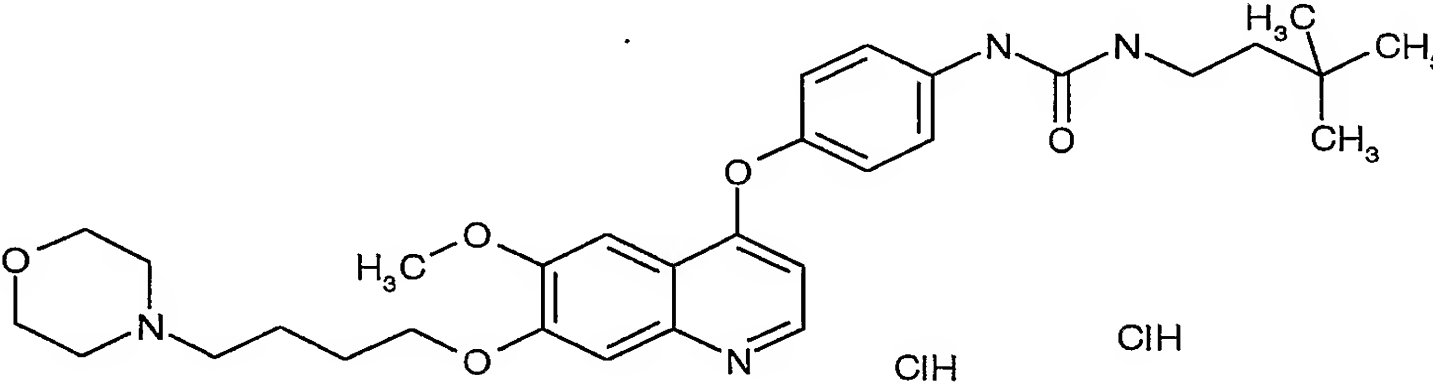
化合物番号	化合物構造
135	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc1ccc(cc1)[N+](=O)[O-]NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
136	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc1cccc(c1)CNC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
137	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc1cccc(c1)CNC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
138	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc1cccc(c1)OCNC(=O)NCC(C)(C)C</chem>

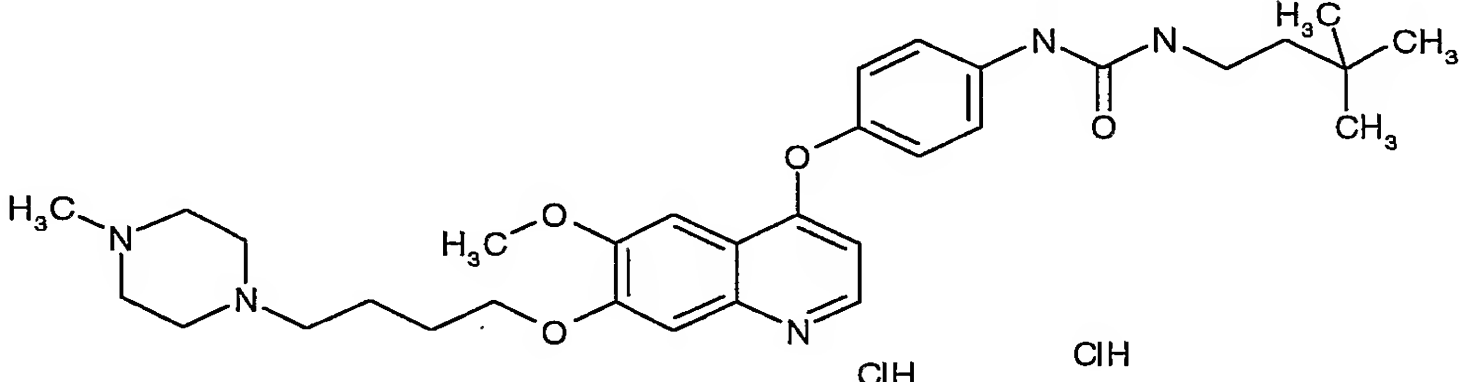
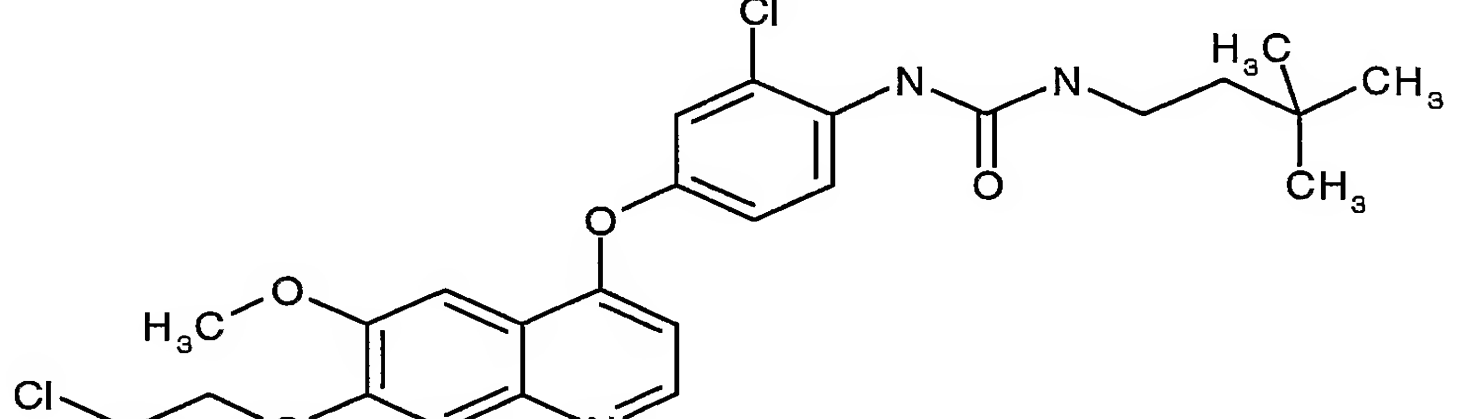
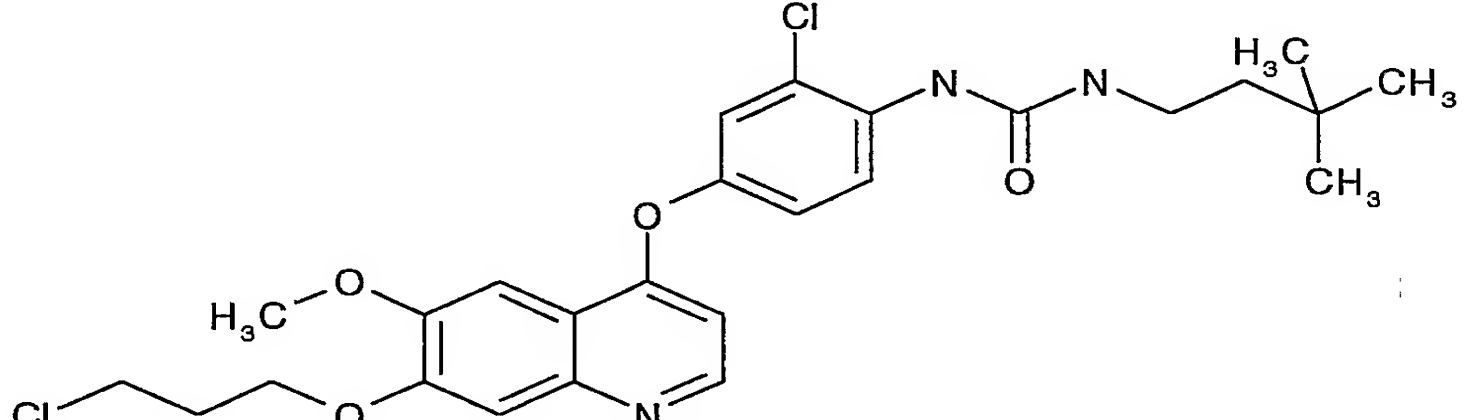
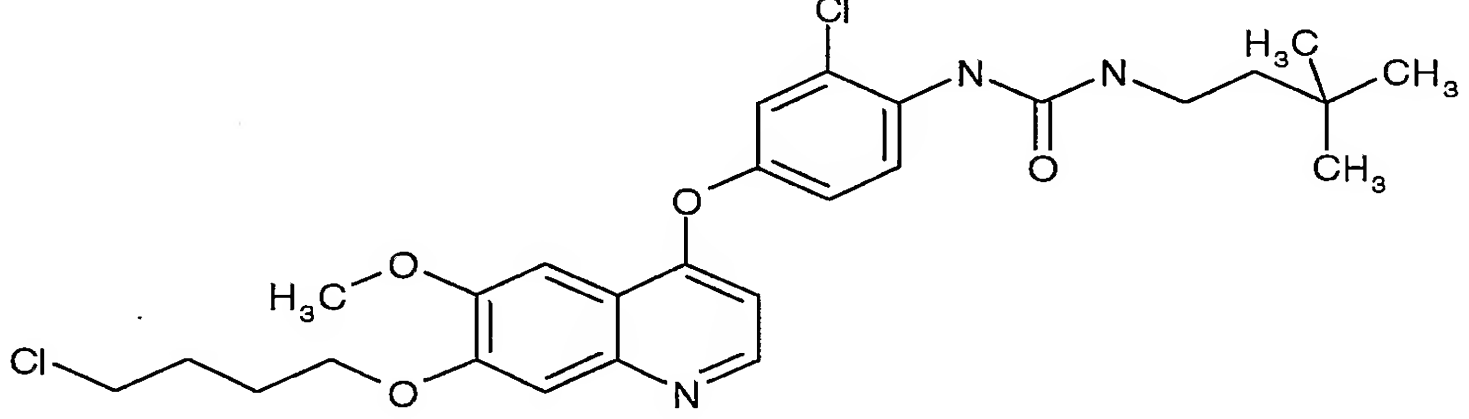
139	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
140	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(Cl)cc(Cl)c3NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
141	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)cc(C)c3NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
142	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3cc(C)cc(C)c3NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>

143	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)N[C@H](C)C[C@H](C)[C@H](C)C</chem>
144	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2Oc3ccc(cc3Cl)NC(=O)N[C@H](C)C[C@H](C)[C@H](C)C</chem>
145	 <chem>COc1cc2c(cc1OCc3ccccc3)ncnc2Oc4ccc(cc4)NC(=O)N[C@H](C)CC</chem>
146	 <chem>COc1cc2c(cc1OCc3ccccc3)ncnc2Oc4ccc(cc4)NC(=O)N[C@H](C)CC</chem>

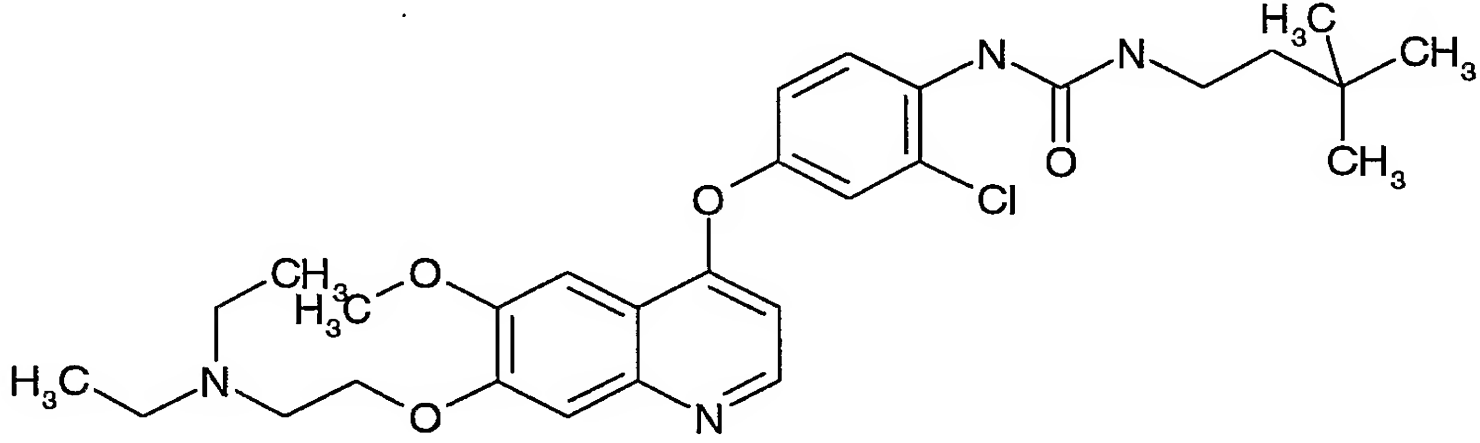
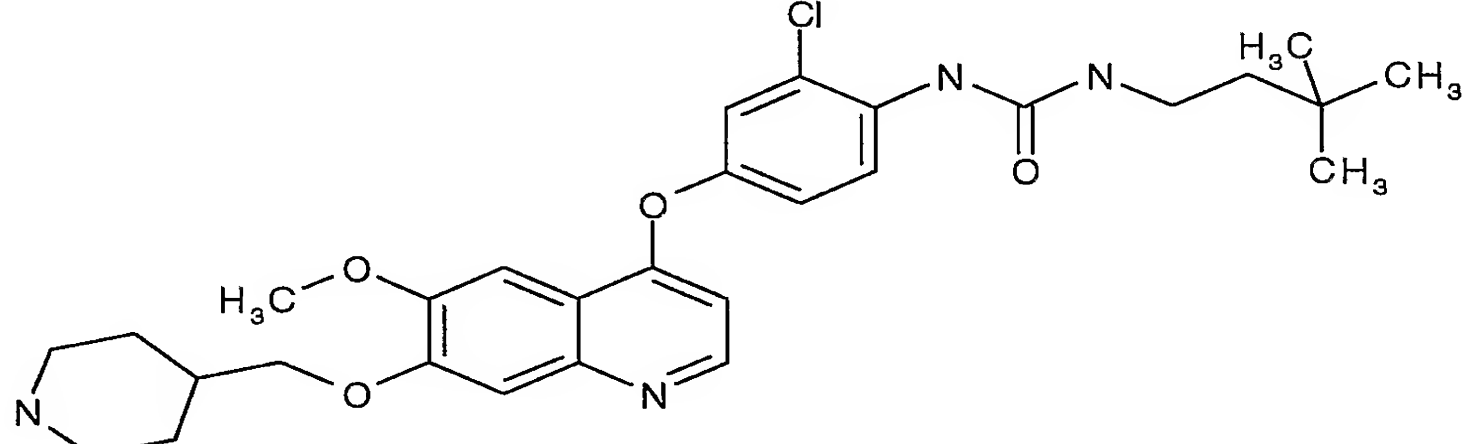
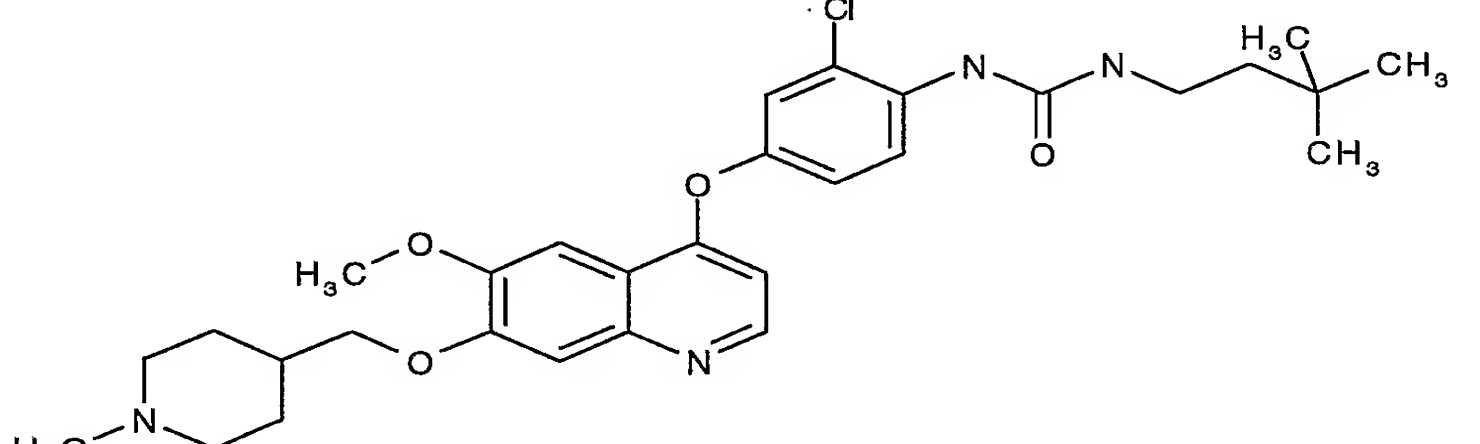
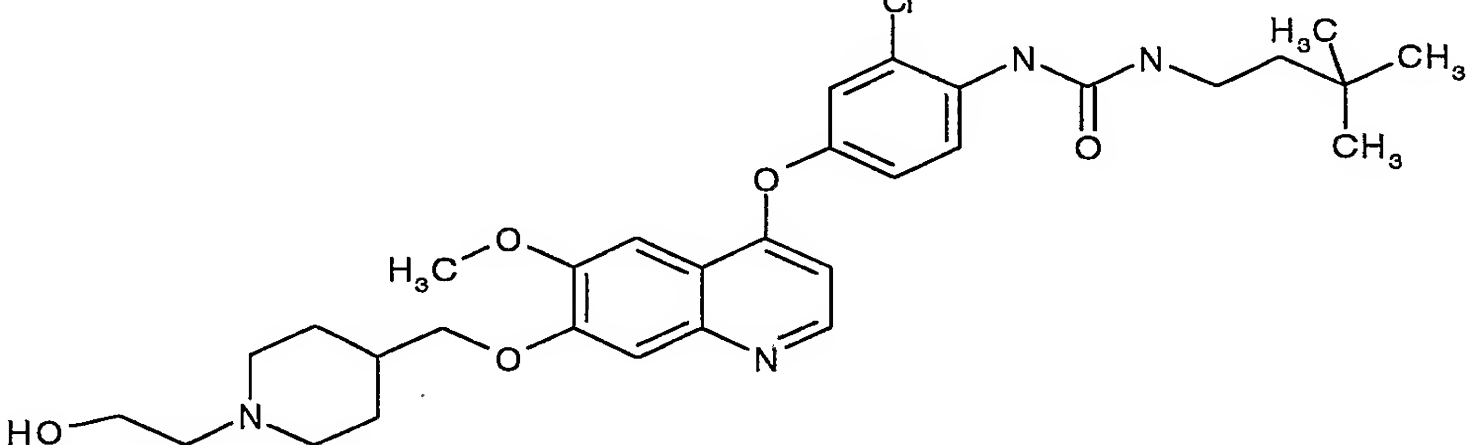
147	 <chem>COc1cc2c(c1)nc(COCBr)cc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
148	 <chem>COc1cc2c(c1)nc(COCCBr)cc2Oc3ccc(cc3)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
149	 <chem>COc1cc2c(c1)nc(COC)c2Oc3ccc(cc3F)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
150	 <chem>COc1cc2c(c1)nc(COC)c2Oc3cc(ccc3C(F)(F)F)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>

151	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCCl)ncn2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
152	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCCl)ncn2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
153	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCCCCl)ncn2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
154	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCCN1CCCCC1)ncn2C3=CC=C(C=C3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem> ClH

155	 ClH ClH
156	 ClH ClH
157	 ClH ClH
158	 ClH ClH

159	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCCN(C)CC)cc3nc2)cc1)C(=O)Nc4ccc(Oc5cc6cc(OCCCN(C)CC)cc6nc5)cc4</chem> ClH ClH
160	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCCN(C)CC)cc3nc2)cc1)C(=O)Nc4ccc(Oc5cc6cc(OCCCN(C)CC)cc6nc5)cc4</chem>
161	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCCN(C)CC)cc3nc2)cc1)C(=O)Nc4ccc(Oc5cc6cc(OCCCN(C)CC)cc6nc5)cc4</chem>
162	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCCN(C)CC)cc3nc2)cc1)C(=O)Nc4ccc(Oc5cc6cc(OCCCN(C)CC)cc6nc5)cc4</chem>

163	 <chem>COc1cc2c(c1)ncnc2COc3ccccc3Oc4ccc(cc4)N(C(=O)NCC(C)(C)C)Cl</chem>
164	 <chem>O=C1C(=O)N(CCCCOC2=CC=CC=C2C3=CC=CC=C3)C4=CC=CC=C4Oc5cc6c(c5)ncnc6OC</chem>
165	 <chem>C1CCCN1CCOC2=CC=CC=C3C=CC(OC)=CN3Oc4ccc(cc4)N(C(=O)NCC(C)(C)C)Cl</chem>
166	 <chem>CN(C)CCOC2=CC=CC=C3C=CC(OC)=CN3Oc4ccc(cc4)N(C(=O)NCC(C)(C)C)Cl</chem>

167	 <chem>CC(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)N(CC)CC)cc1)C</chem>
168	 <chem>CC(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)N(CC)CC)cc1)C</chem>
169	 <chem>CC(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)N(CC)CC)cc1)C</chem>
170	 <chem>CC(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)N(CC)CC)cc1)C</chem>

171	 <chem>COCCN1CCCCC1COc2cc3cc(Oc4ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc4)ccn3</chem>
172	 <chem>COc1cc2cc(Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3)ccn2c1COCCN(C)C</chem>
173	 <chem>COc1cc2cc(Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3)ccn2c1COCCN1C(=O)c2ccccc2C1=O</chem>
174	 <chem>COc1cc2cc(Oc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3)ccn2c1COCCN1C(=O)c2ccccc2C1=O</chem>

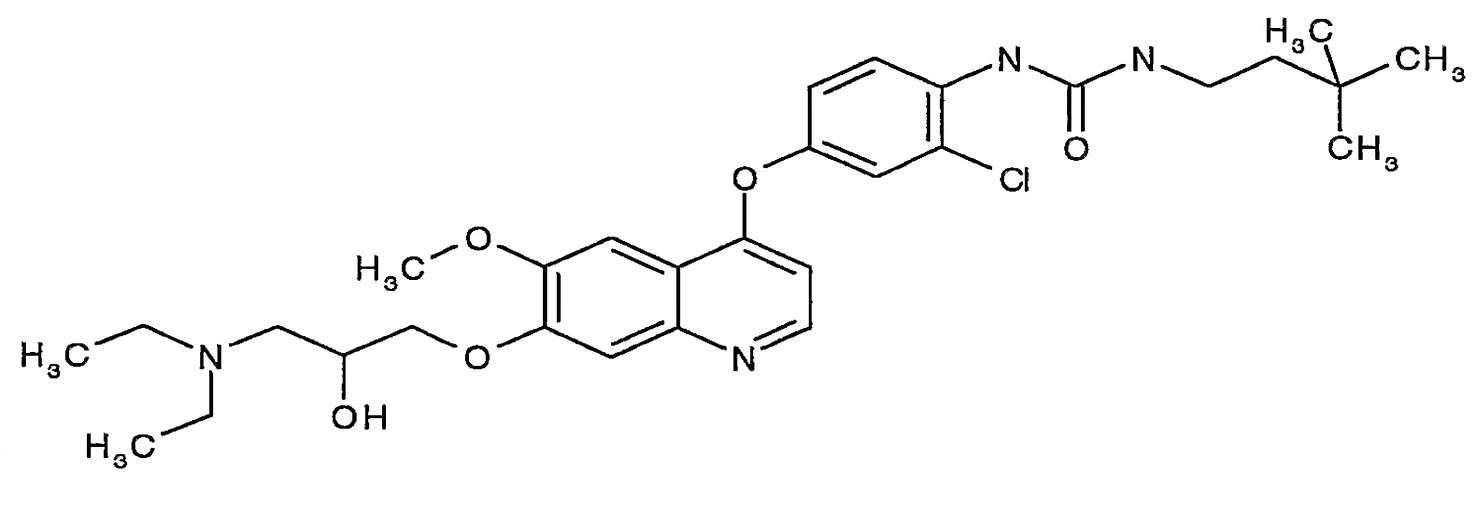
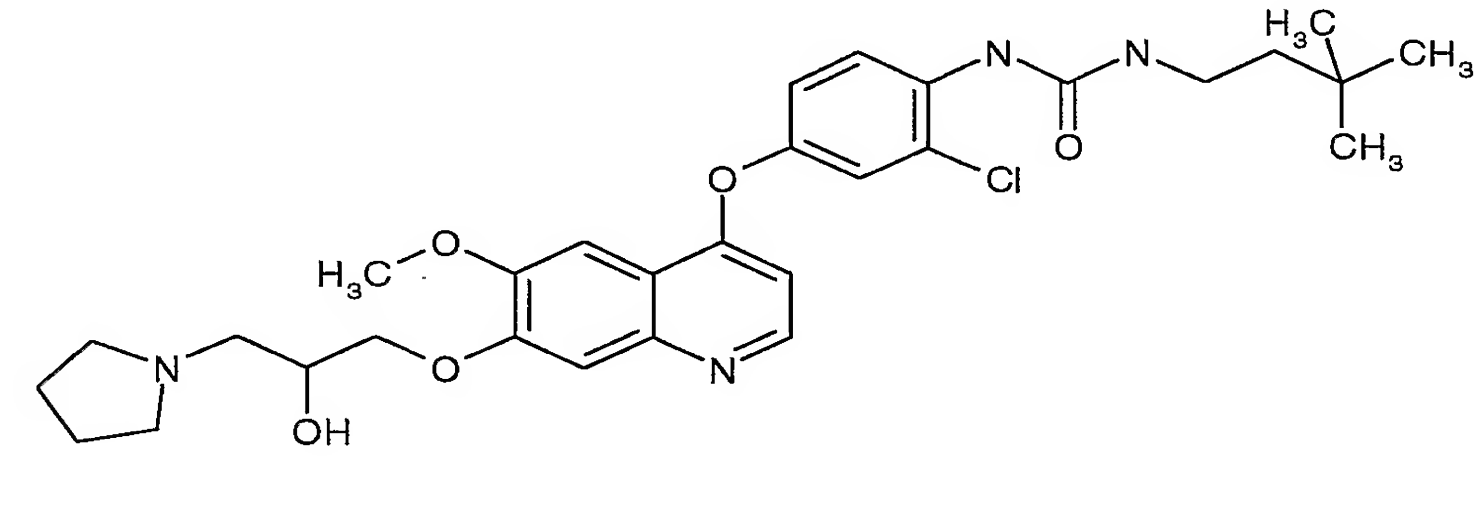
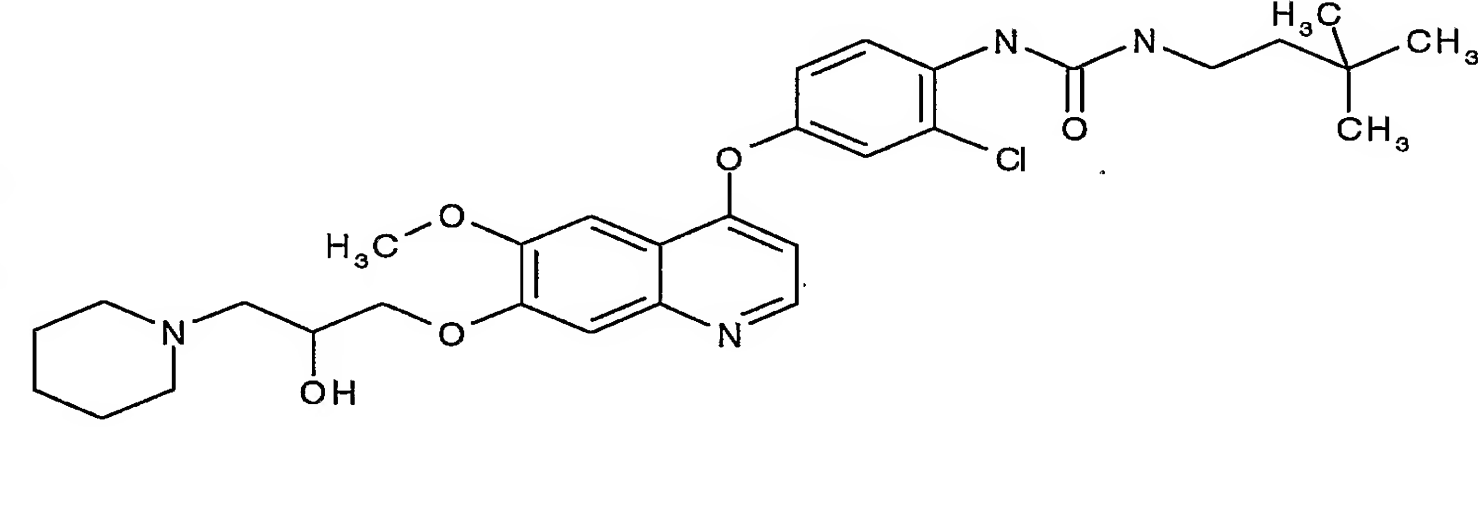
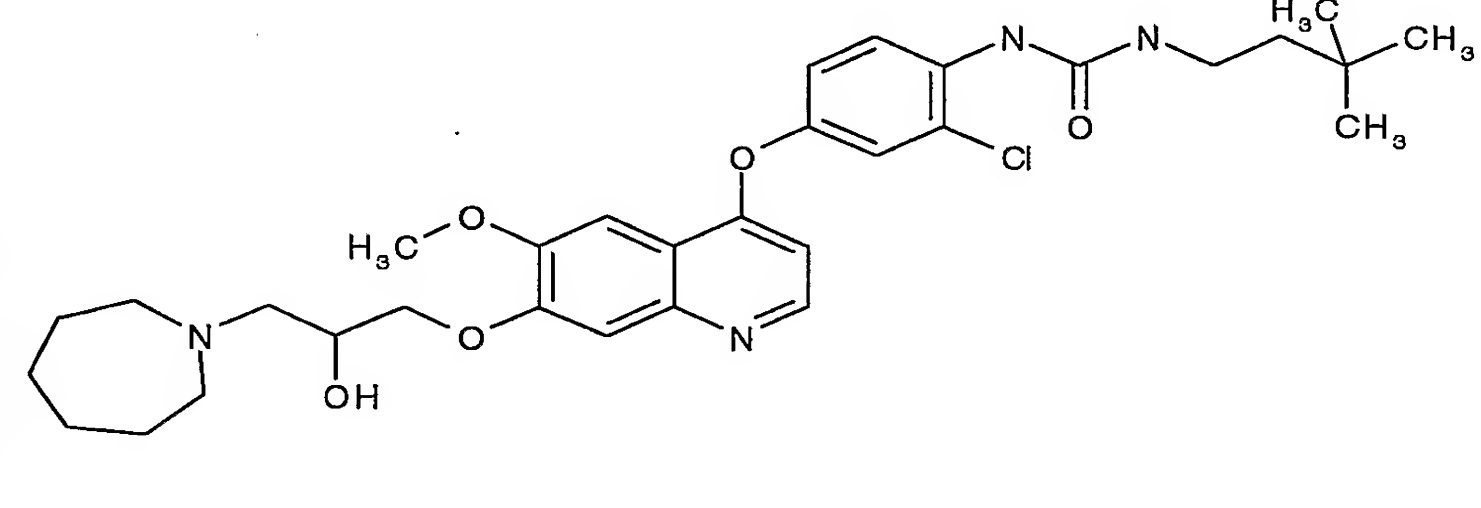
175	 <chem>CCCCNCOc1cc2c(cc1OC)cnc2Oc3ccc(cc3)OC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
176	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(cc1)Oc2cc3c(cc1OC)cnc3cc2OCCN</chem>
177	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(cc1)Oc2cc3c(cc1OC)cnc3cc2OCCN(C)CO</chem>
178	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(cc1)Oc2cc3c(cc1OC)cnc3cc2OCCN(C)CCO</chem>

178

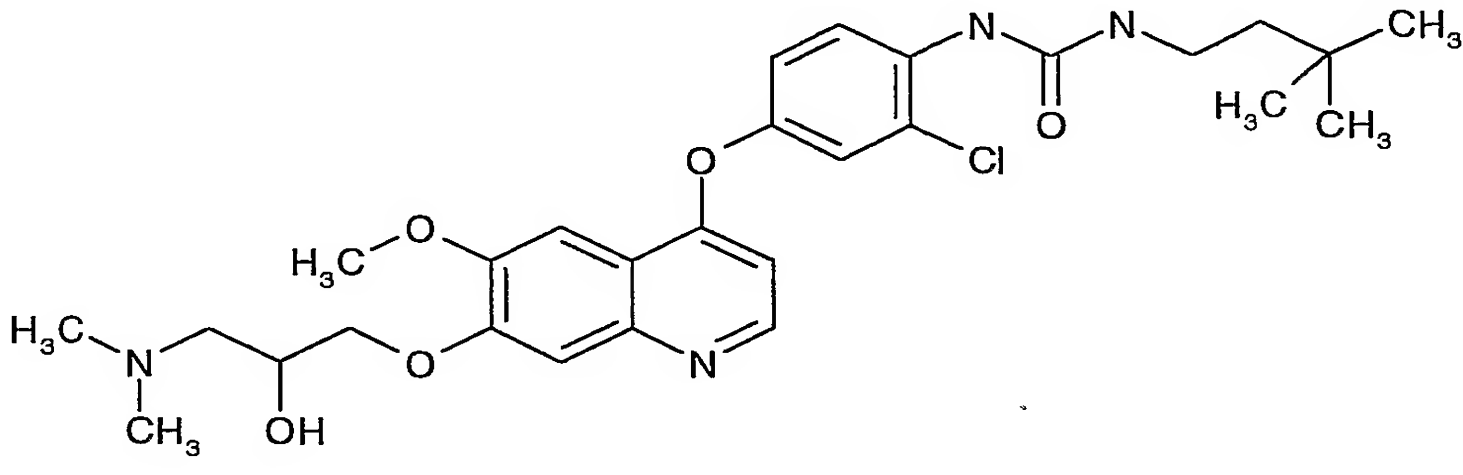
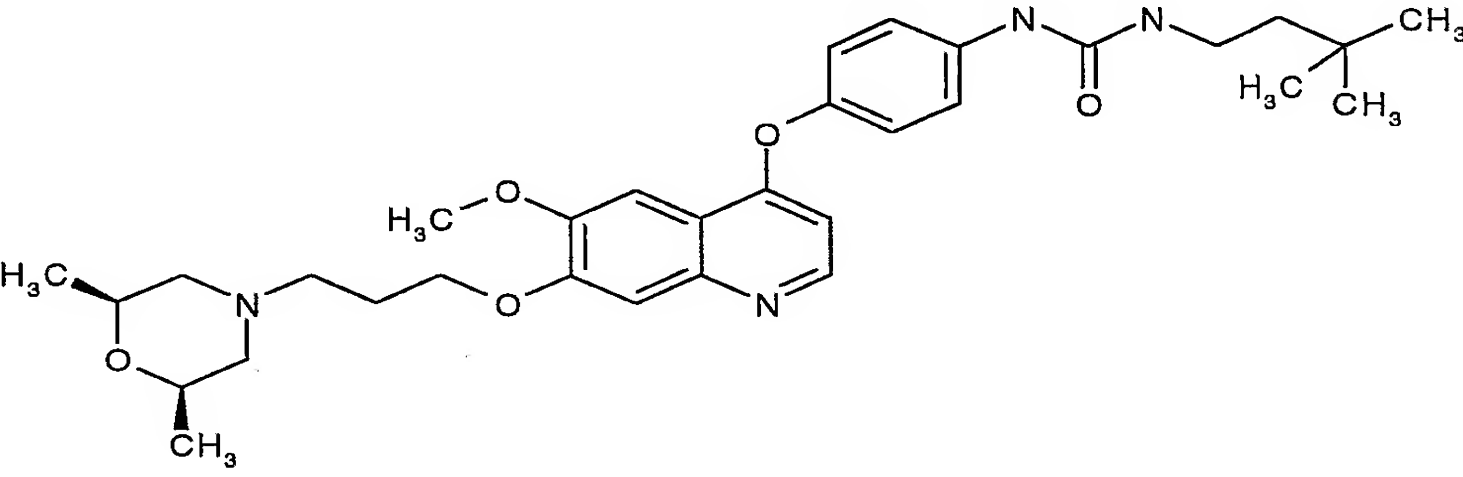
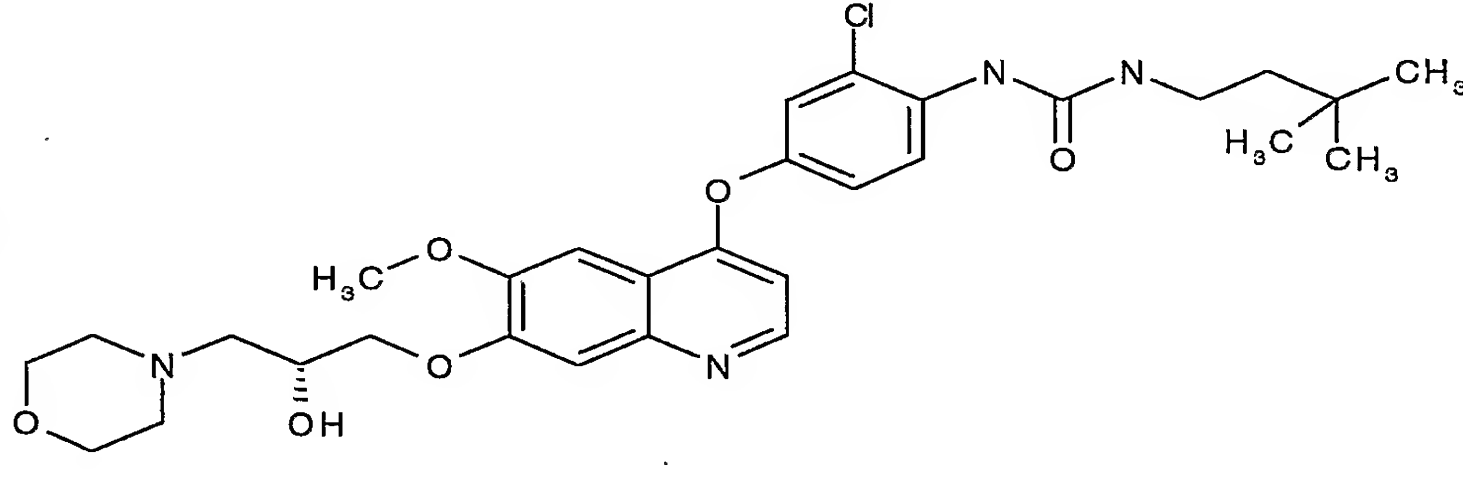
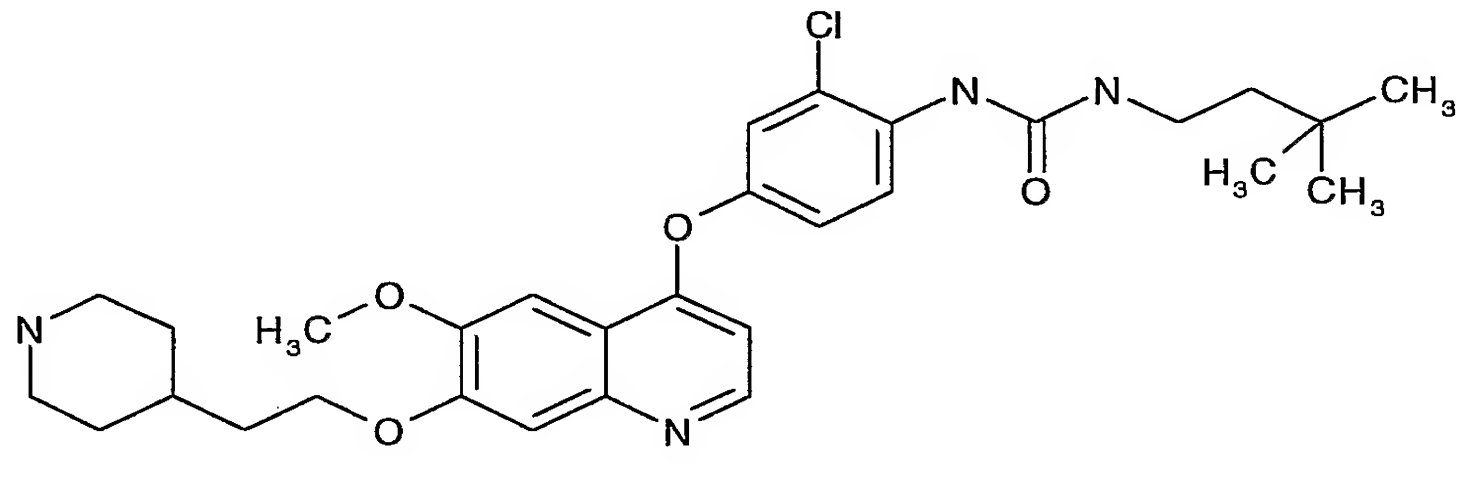
179	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)cc(OC)c4OCCCN5CCCC5)cc2</chem>
180	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)cc(OC)c4OCCCN5CCCCC5)cc2</chem>
181	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)cc(OC)c4OCCCN5CCCCC5)cc2</chem>
182	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Cl)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)cc(OC)c4OCCCN5CCOCC5)cc2</chem>

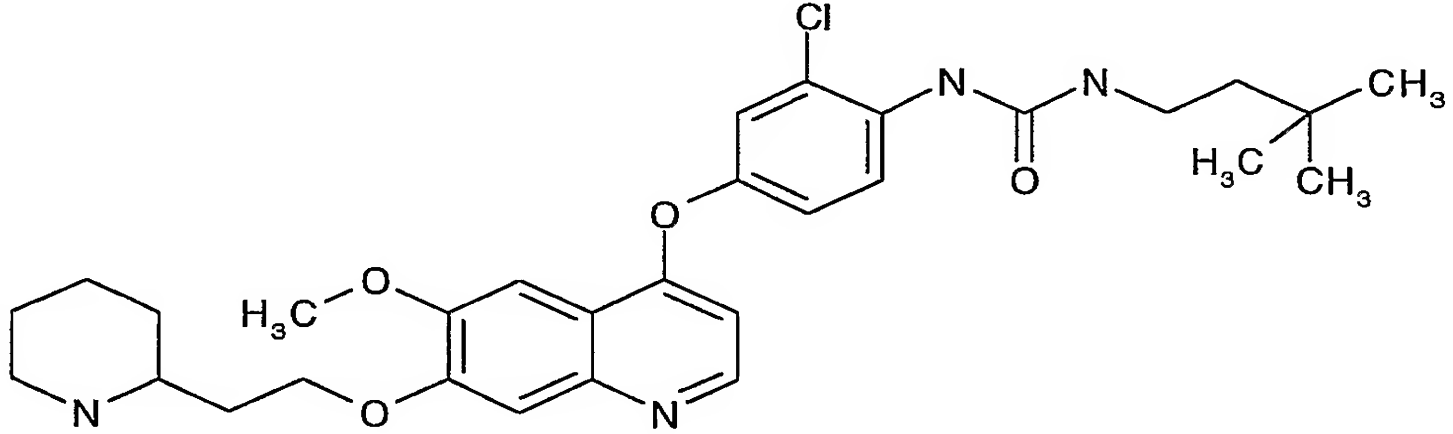
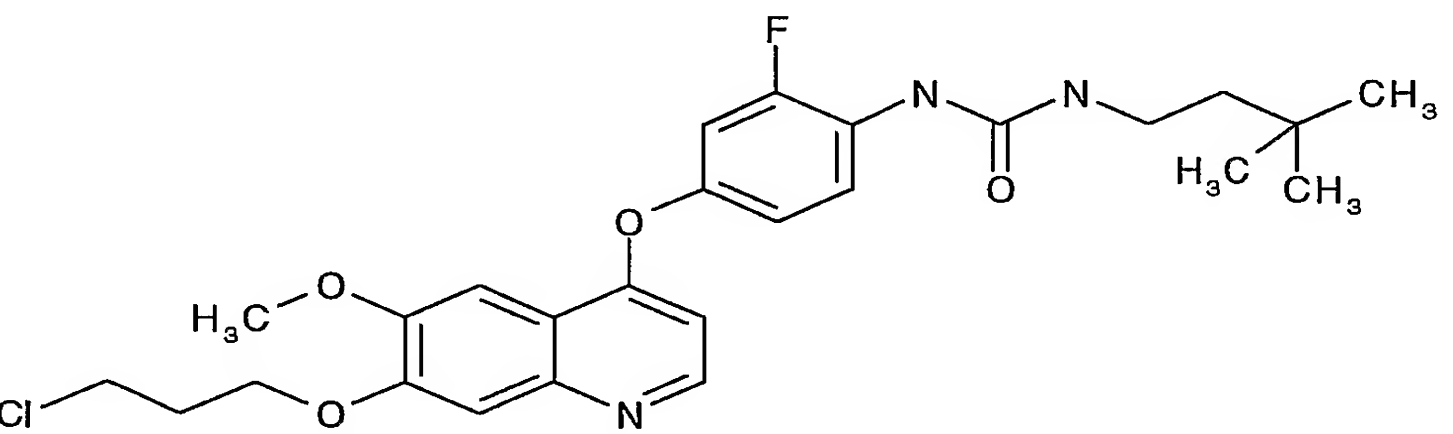
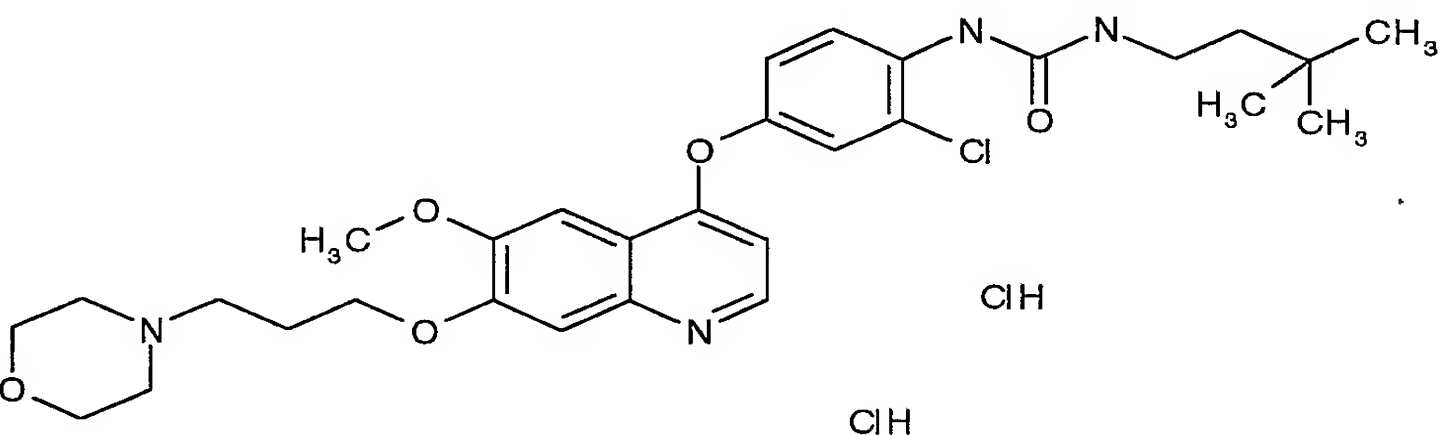
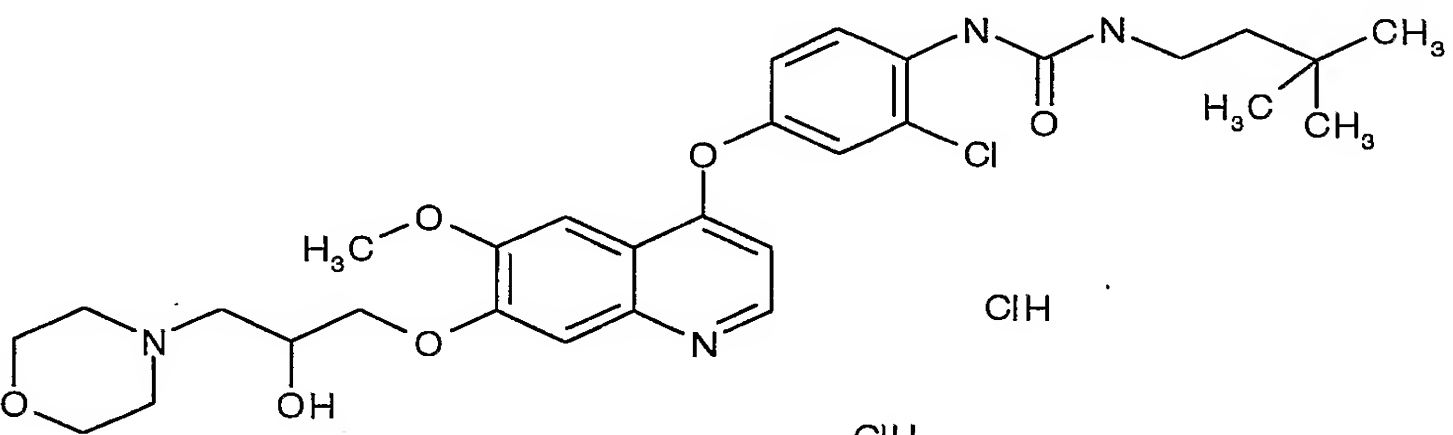
[illegible]

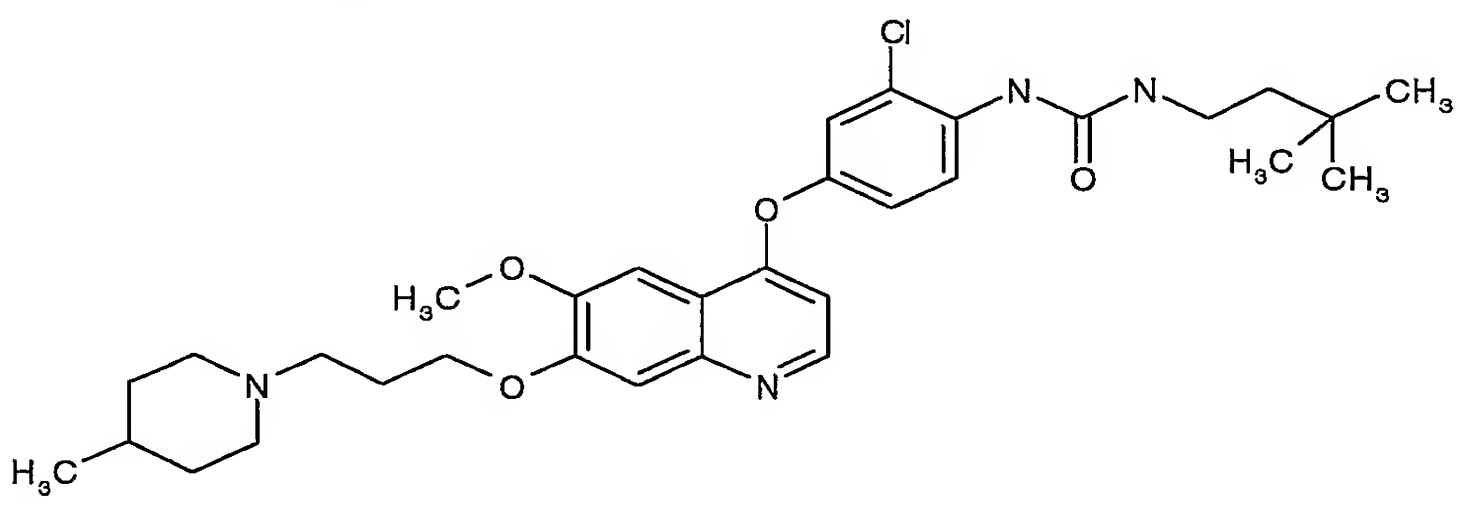
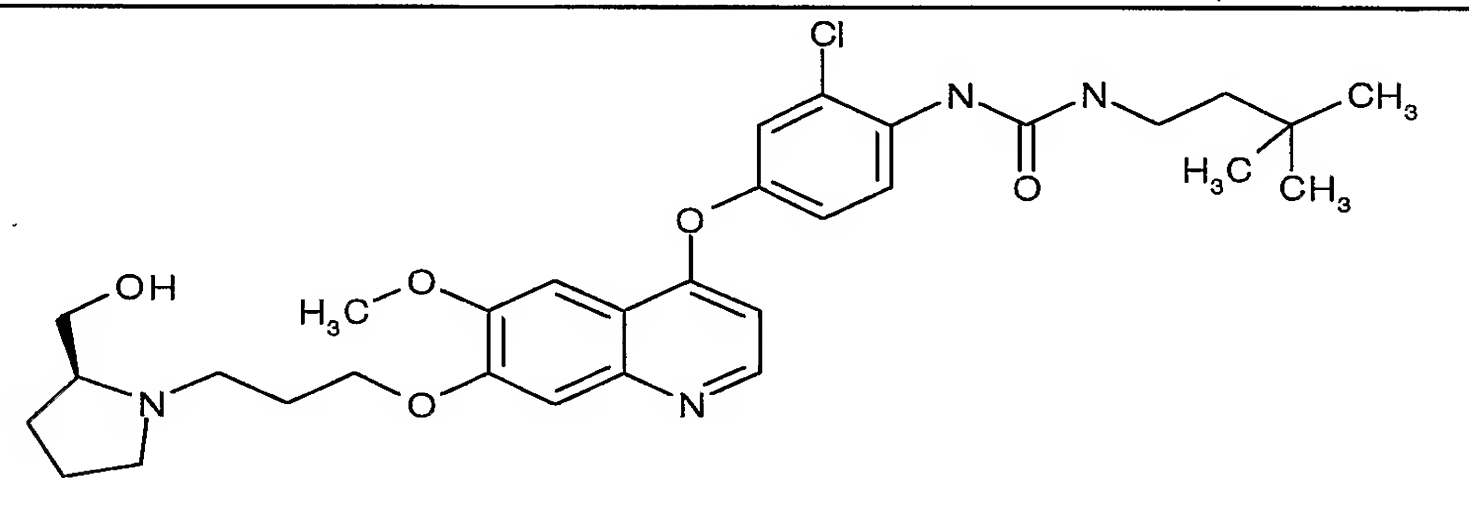
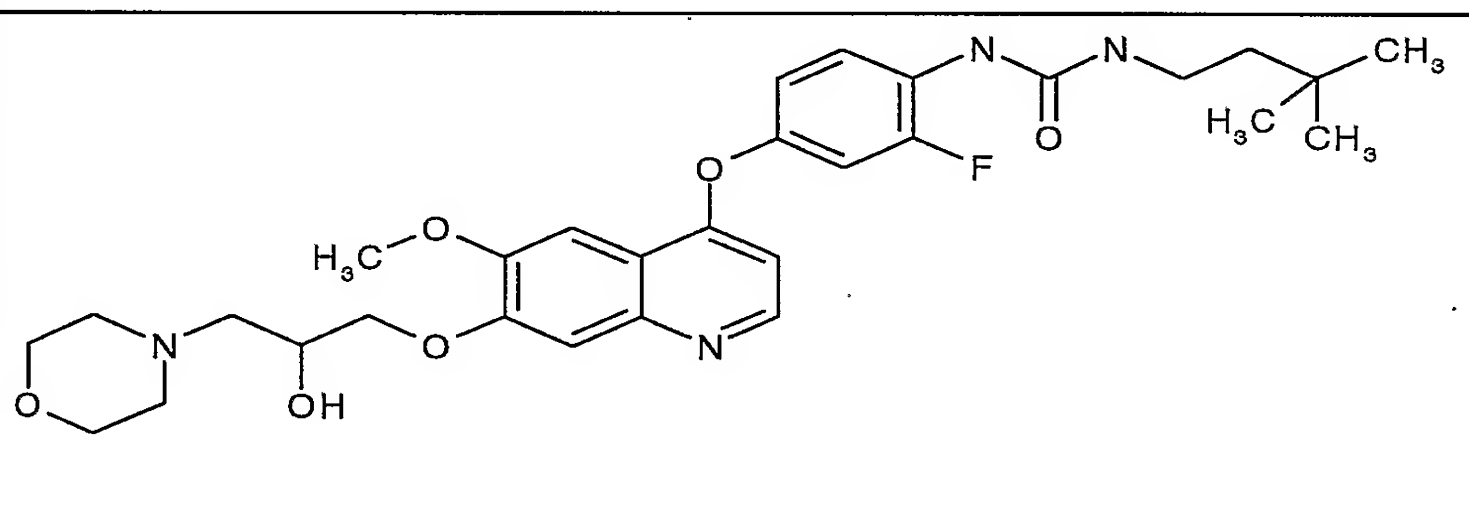
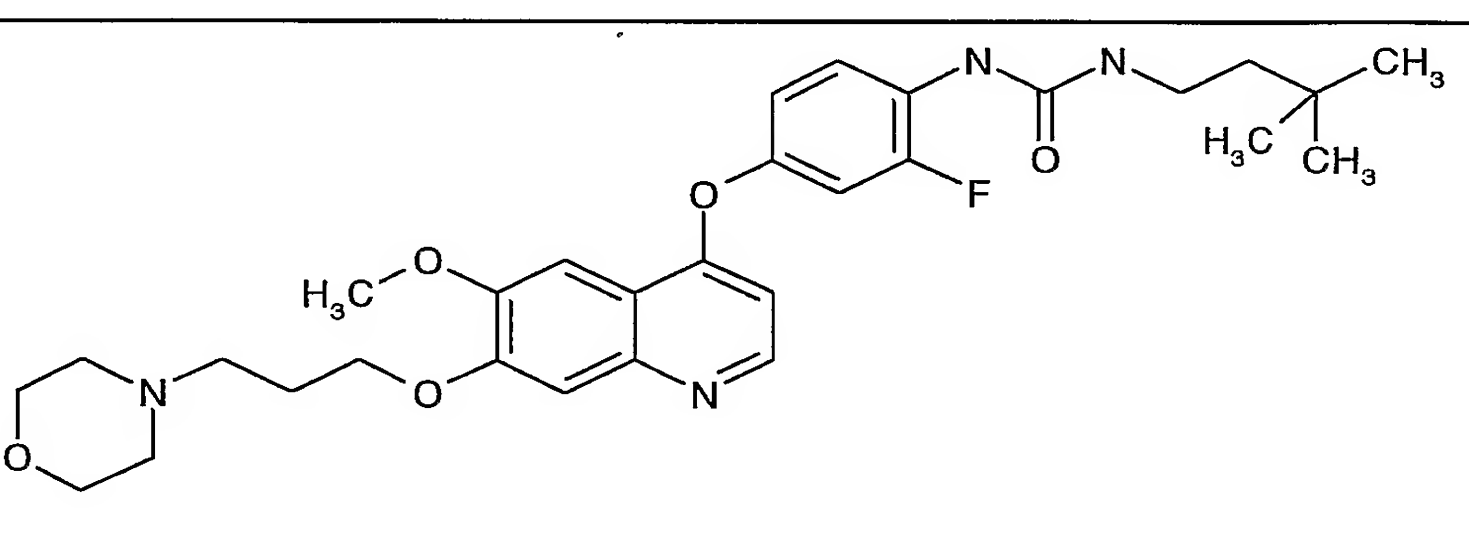
187	 <chem>CC(C)(C)CN(CCCOc1ccc(Cl)cc1)C(=O)Nc2cc(Oc3cc4c(cnc3)OC(=O)C4)ccc4OC(=O)C4</chem>
188	 <chem>CC(C)(C)CN(CCCOc1ccc(Cl)cc1)C(=O)Nc2cc(Oc3cc4c(cnc3)OC(=O)C4)ccc4OC(=O)C4</chem>
189	 <chem>CC(C)(C)CN(CCCOc1ccc(Cl)cc1)C(=O)Nc2cc(Oc3cc4c(cnc3)OC(=O)C4)ccc4OC(=O)C4</chem>
190	 <chem>CC(C)(C)CN(CCCOc1ccc(Cl)cc1)C(=O)Nc2cc(Oc3cc4c(cnc3)OC(=O)C4)ccc4OC(=O)C4</chem>

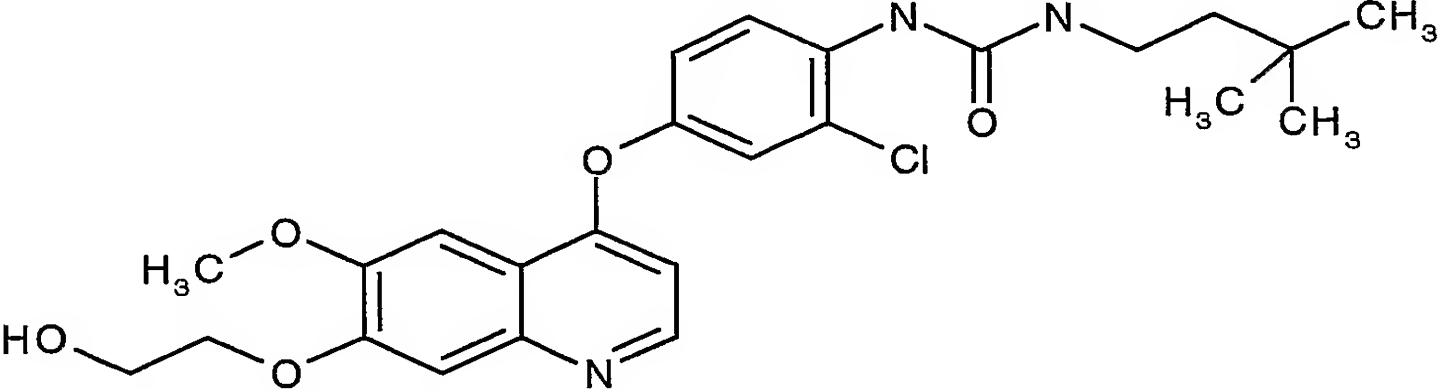
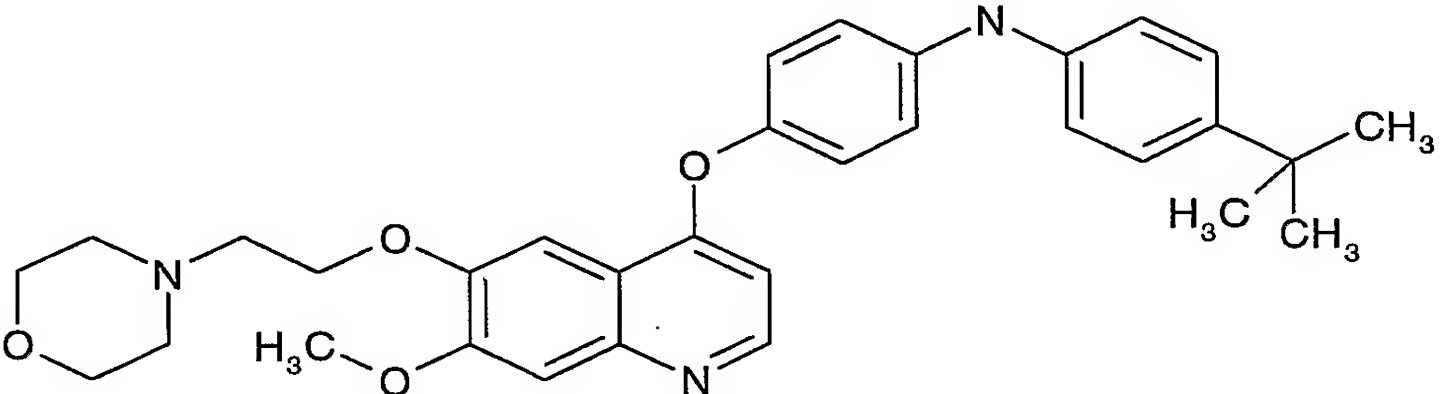
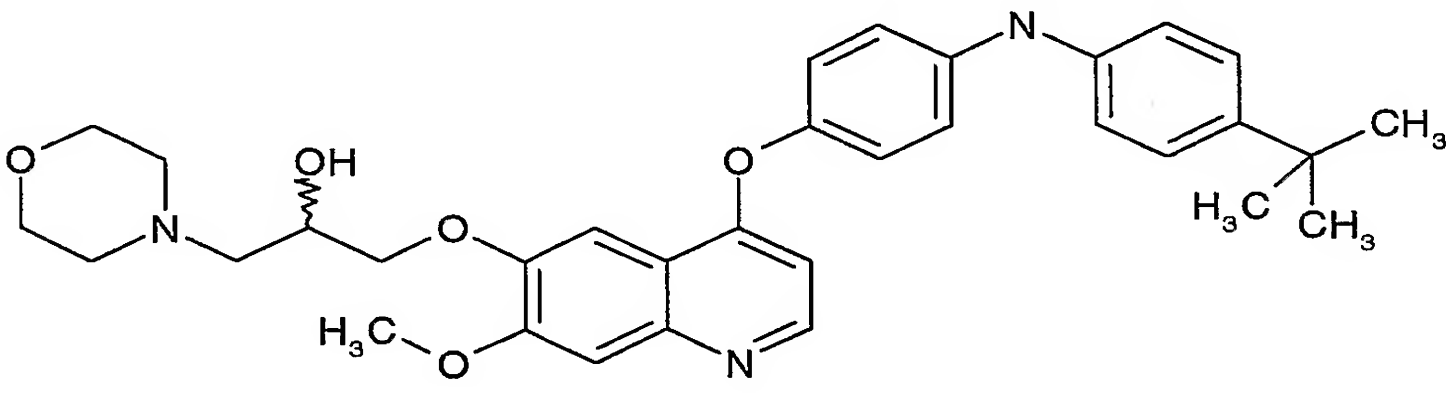
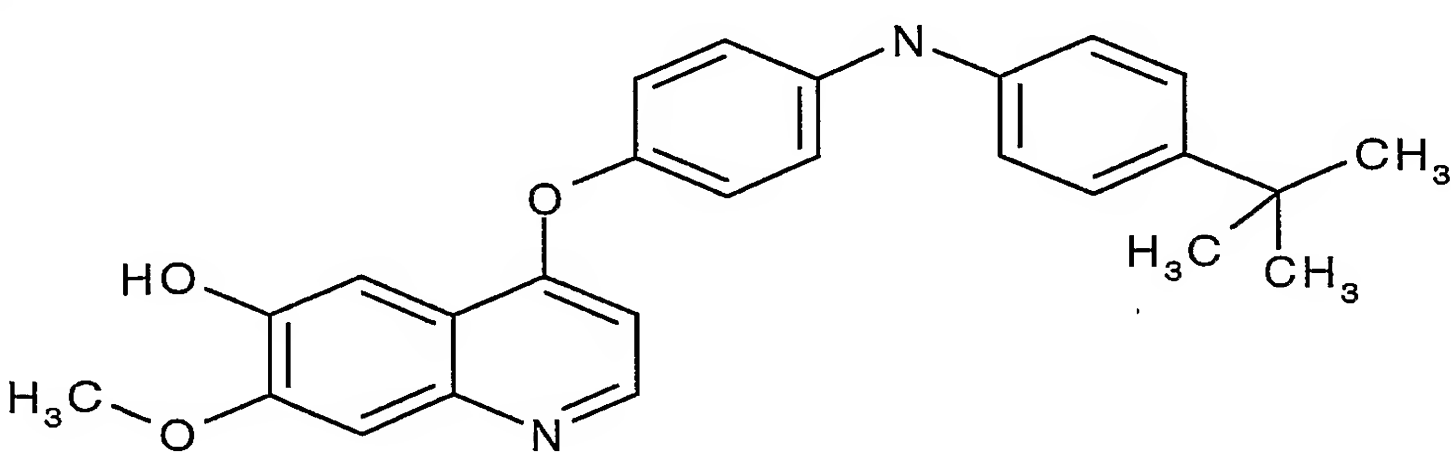
191	
192	
193	
194	

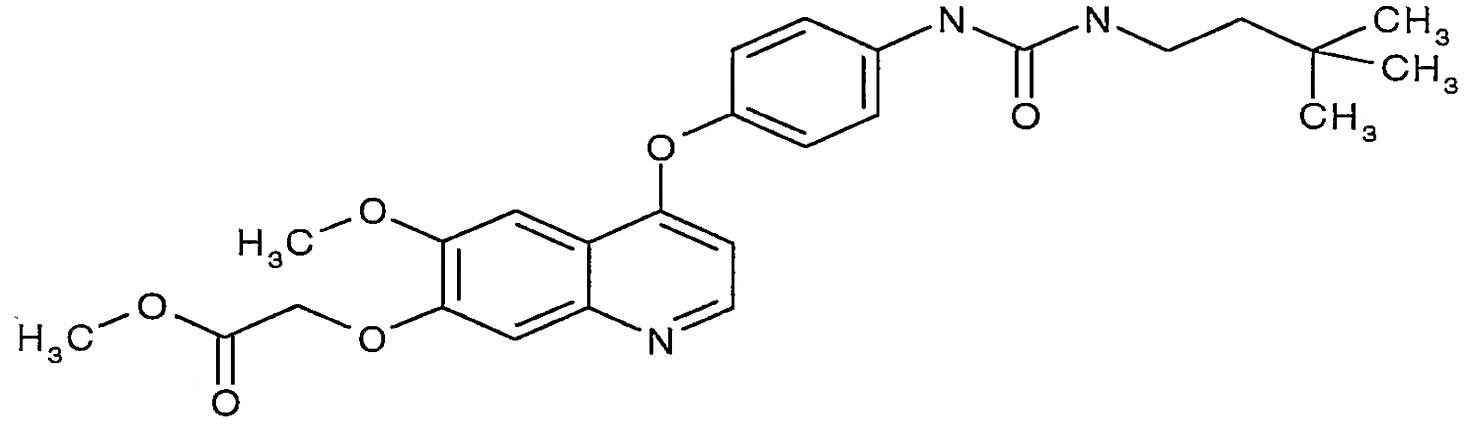
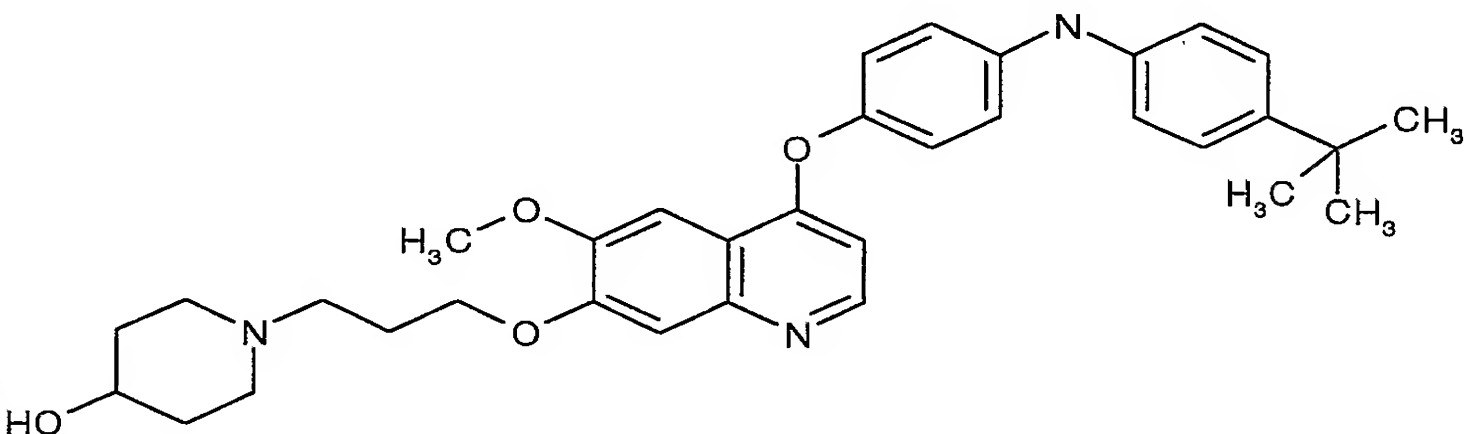
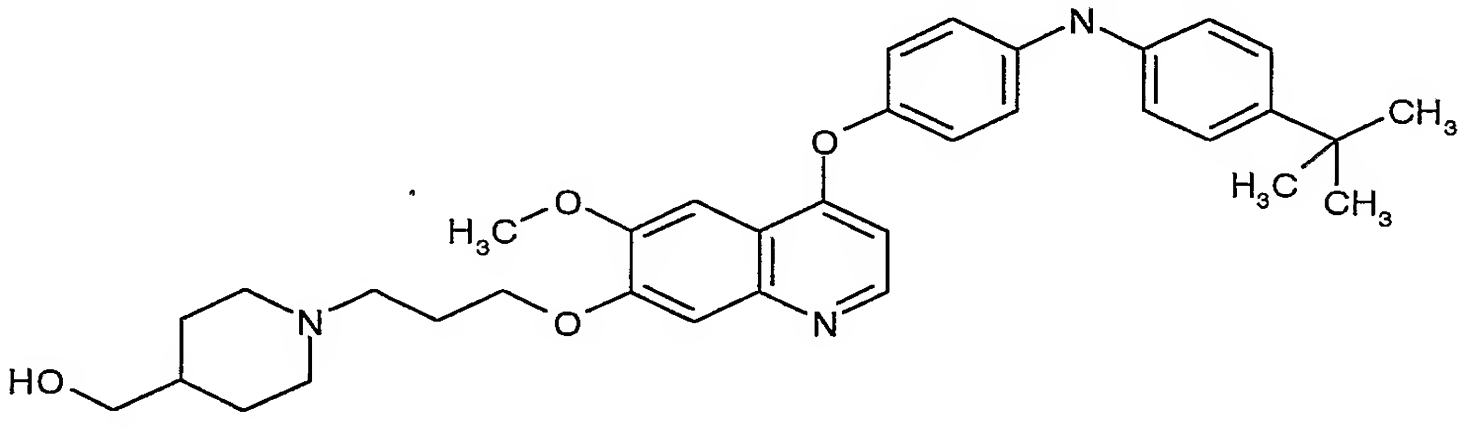
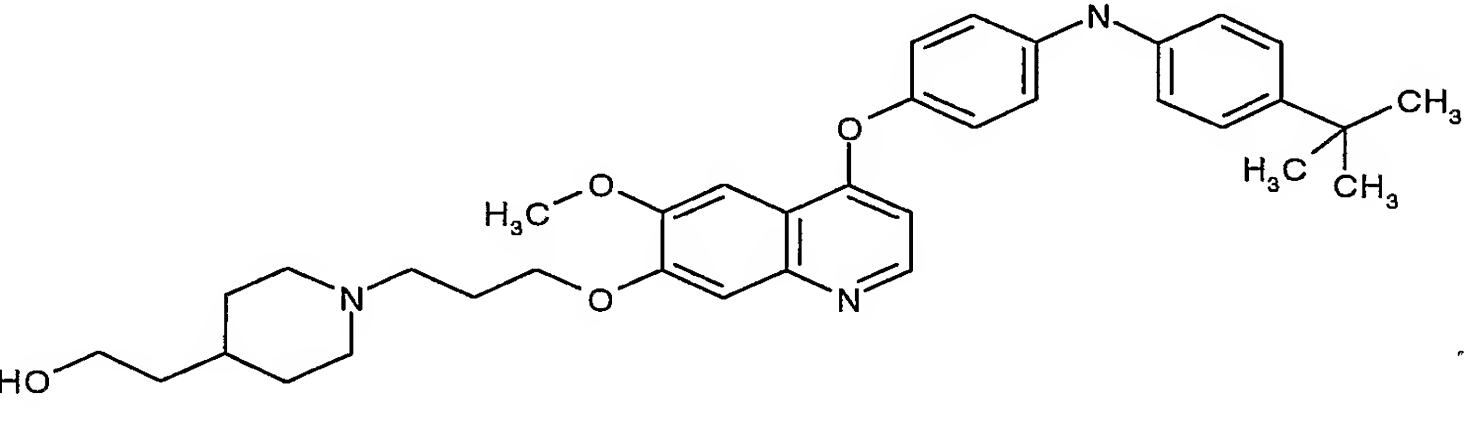
195	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)COc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5cc6c3ccncc6COCC(O)CN7CCOCC7)ccc45</chem>
196	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)COc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5cc6c3ccncc6COCC(O)CN7CCN(C)CC7)ccc45</chem>
197	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)COc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5cc6c3ccncc6COCC(O)CN7CCOCC7)ccc45</chem>
198	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)COc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5cc6c3ccncc6COCC(O)CN7CCN(C)CC7)ccc45</chem>

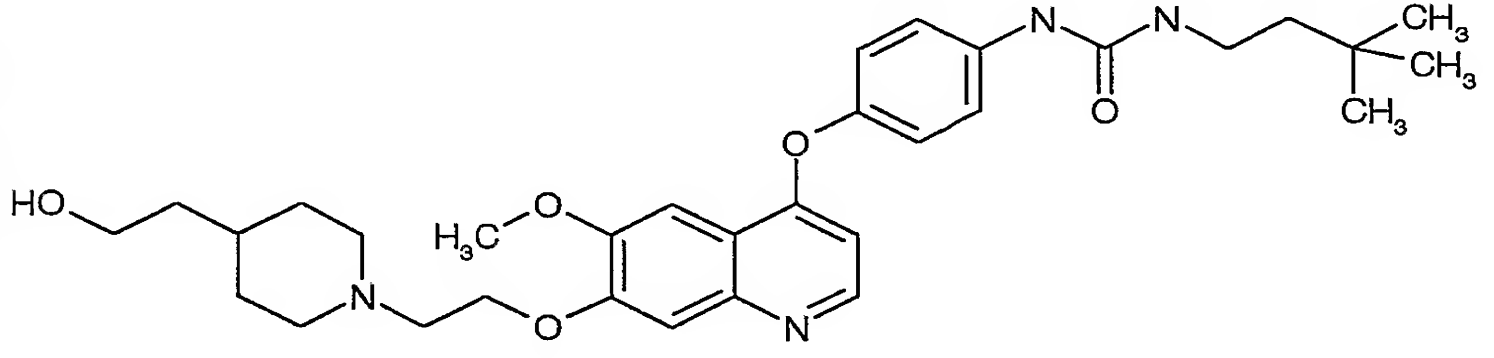
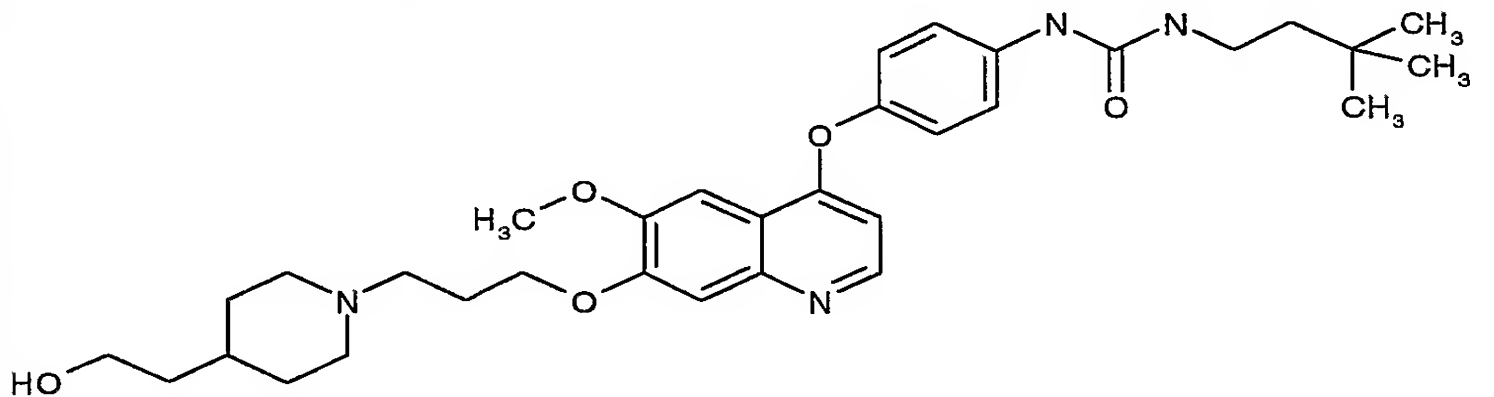
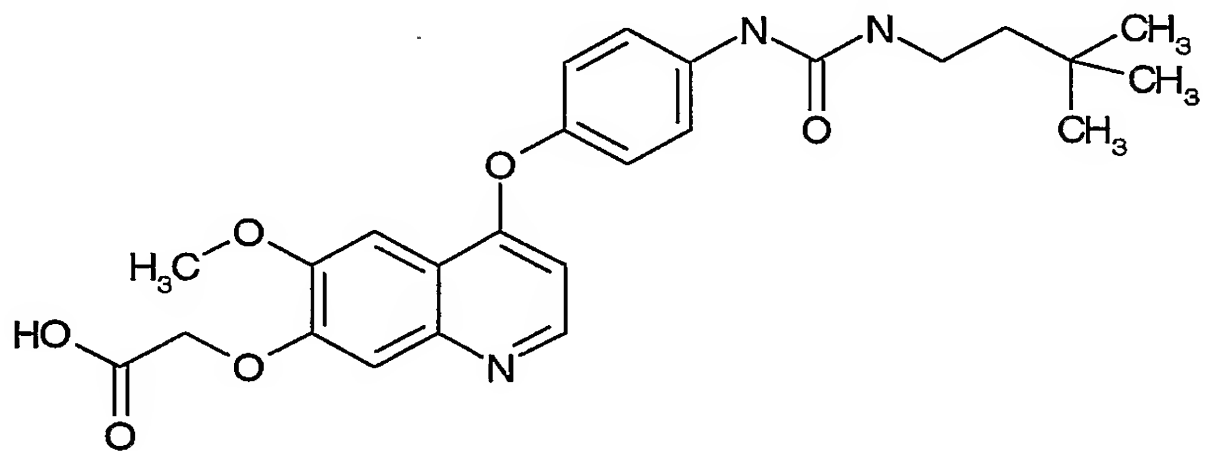
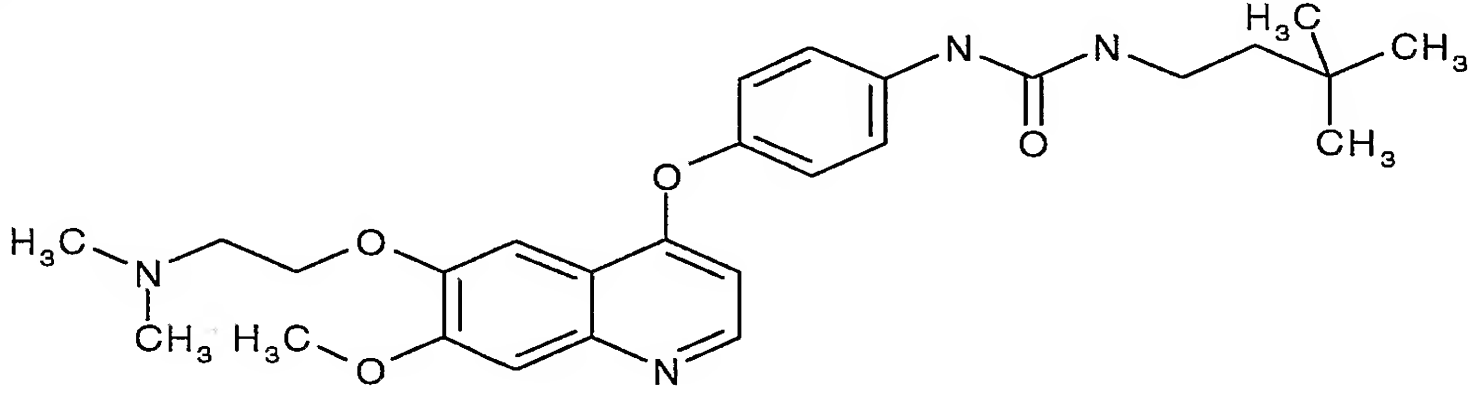
199	 <chem>CC(C)(C)N(C)CCOCc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)cc(OCN(C)C)cc34</chem>
200	 <chem>CC(C)(C)N(C)CCOC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)cc(OCN(C)C)cc34)cc1</chem>
201	 <chem>CC(C)(C)N(C)CCOC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)cc(OCN(C)C)cc34</chem>
202	 <chem>CC(C)(C)N(C)CCOC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3c(c2)nc4cc(OC)cc(OCN(C)C)cc34</chem>

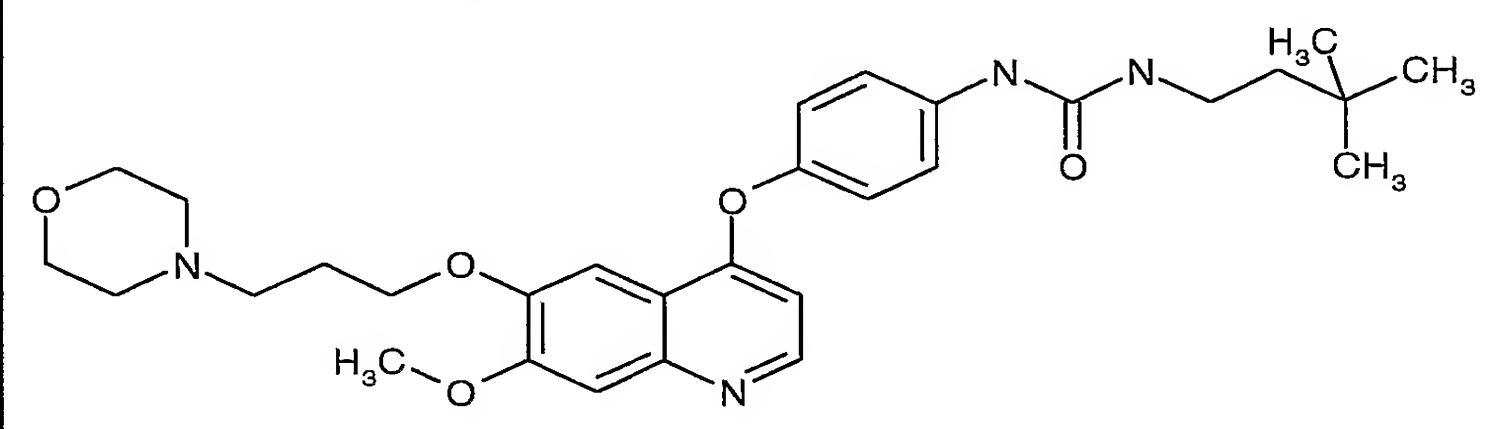
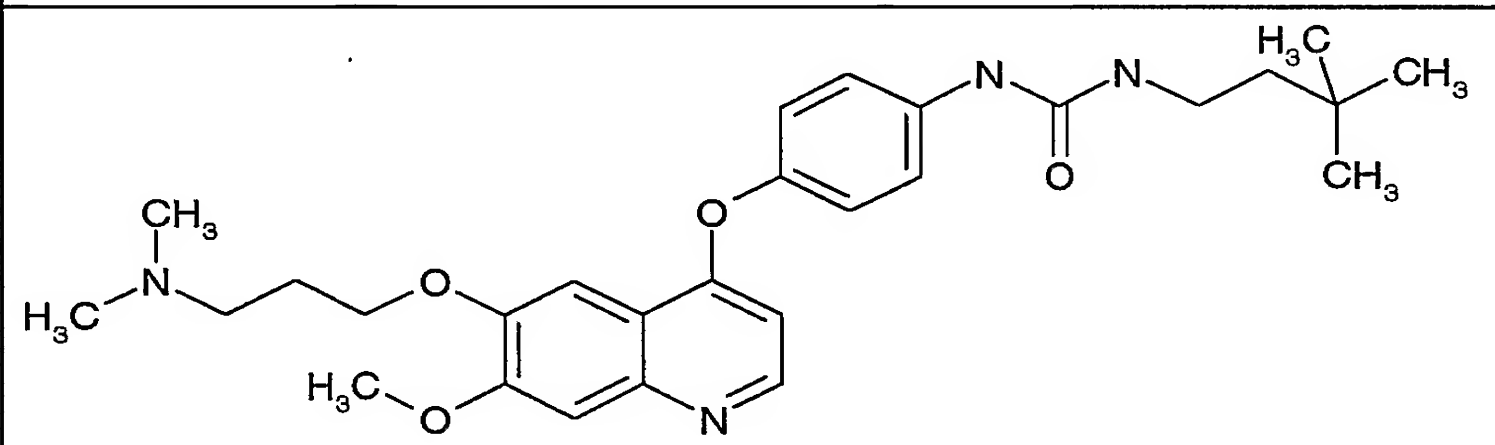
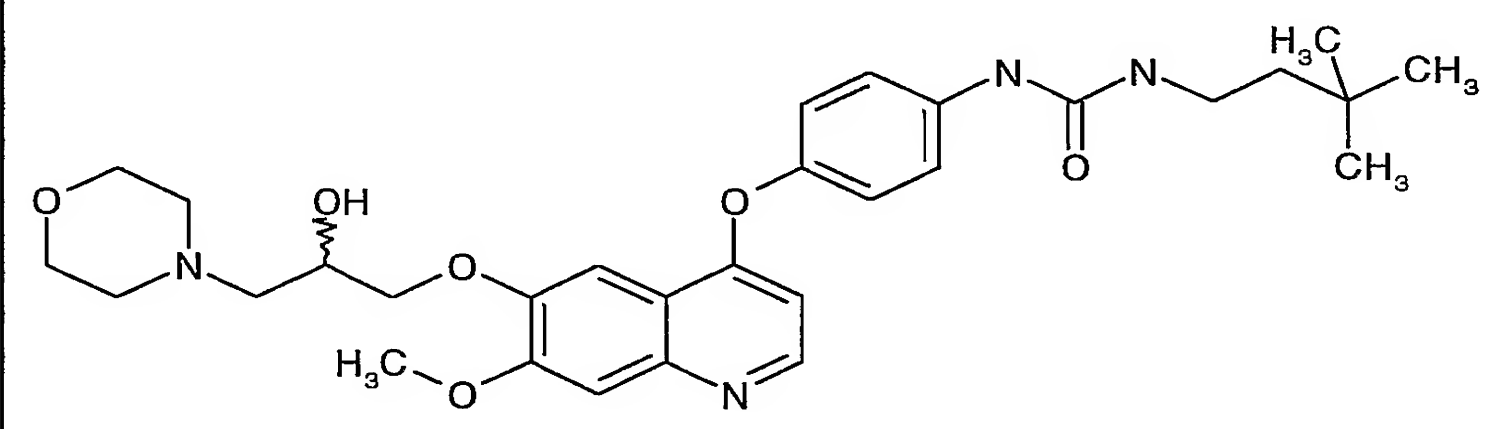
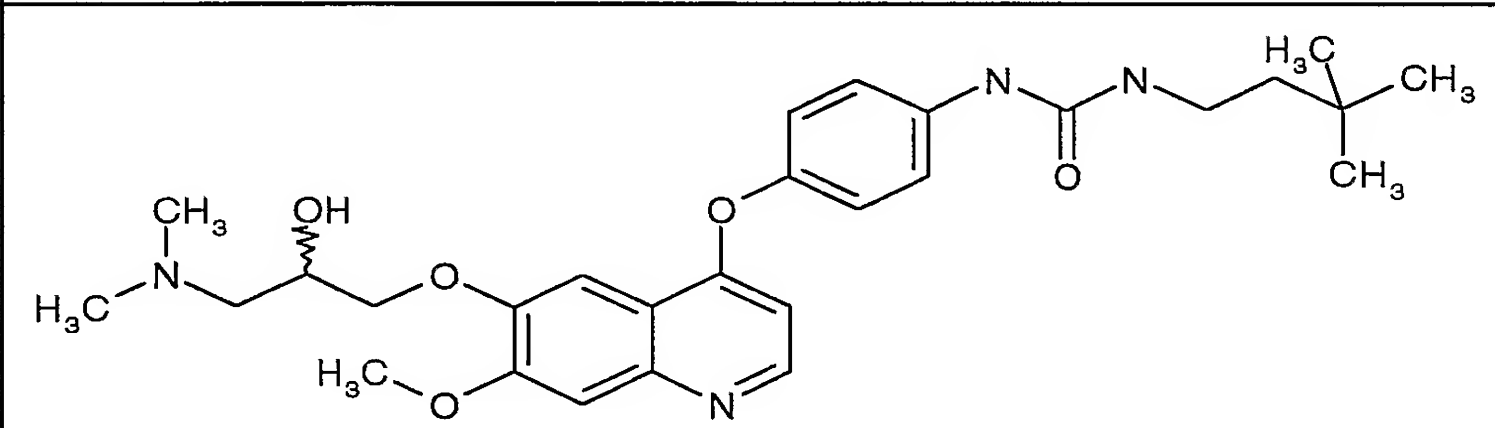
203	 <chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)CCN4)cc1)Cl</chem>
204	 <chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)CCCl4)cc1)F</chem>
205	 <chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1cc(Cl)ccc1Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)CCN4C5CCOCC5)Cl</chem> ClH
206	 <chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1cc(Cl)ccc1Oc2cc3cc4c(c3ncc2)OC(=O)CCN4C5CCOCC5)Cl</chem> ClH

207	 <chem>CC(C)(C)NCCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3nc4ccc(OC)c(OCCCN5CC(C)CC5)c4cc3cc2Cl)cc1Cl</chem>
208	 <chem>CC(C)(C)NCCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3nc4ccc(OC)c(OCCCN5CCCC5CO)c4cc3cc2Cl)cc1Cl</chem>
209	 <chem>CC(C)(C)NCCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3nc4ccc(OC)c(OCC(O)CN5CCOCC5)c4cc3cc2F)cc1F</chem>
210	 <chem>CC(C)(C)NCCNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3nc4ccc(OC)c(OCCCN5CCOCC5)c4cc3cc2F)cc1F</chem>

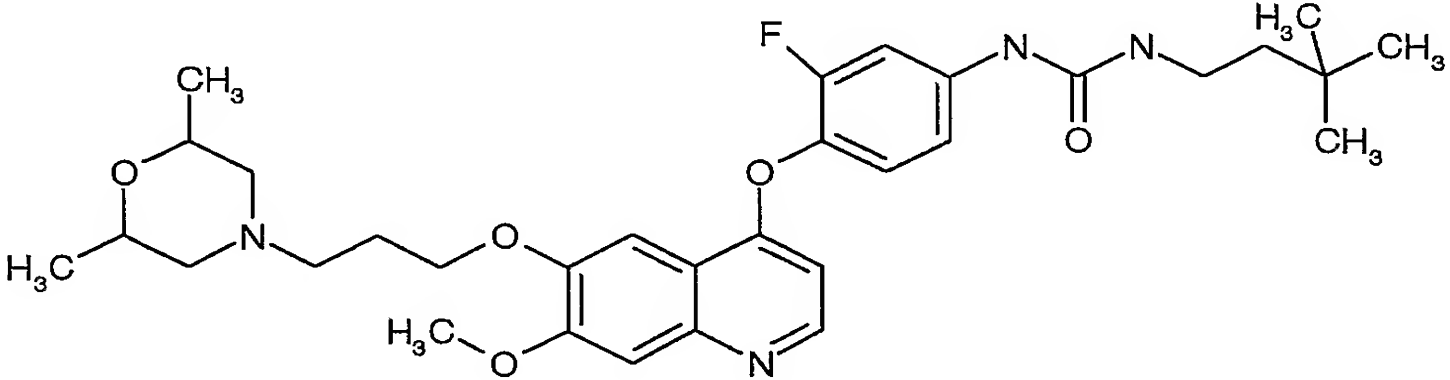
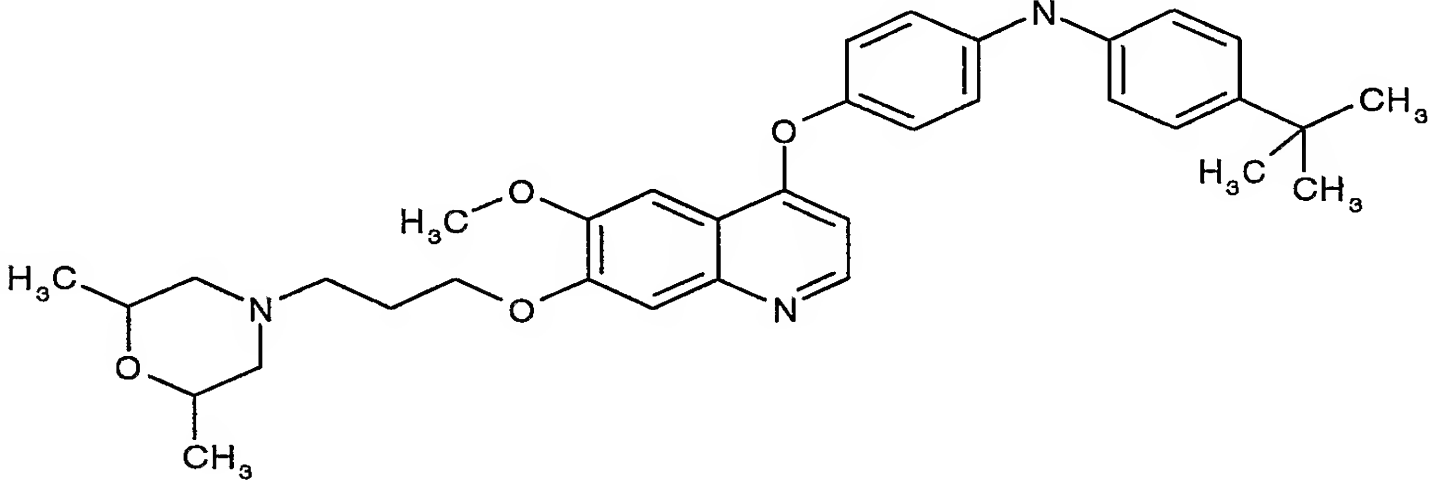
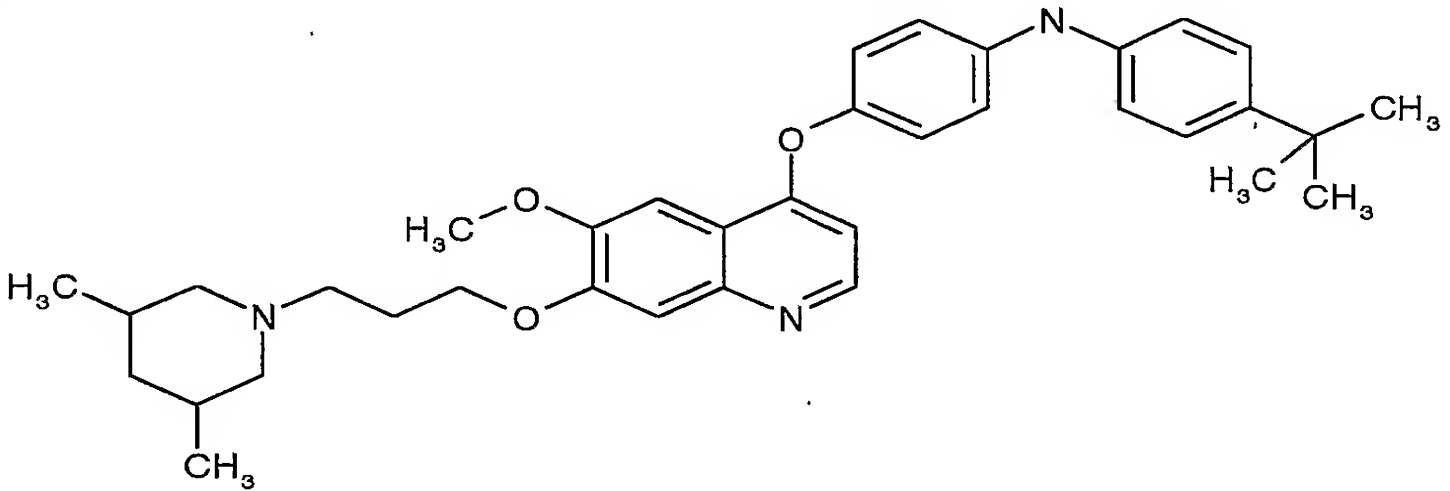
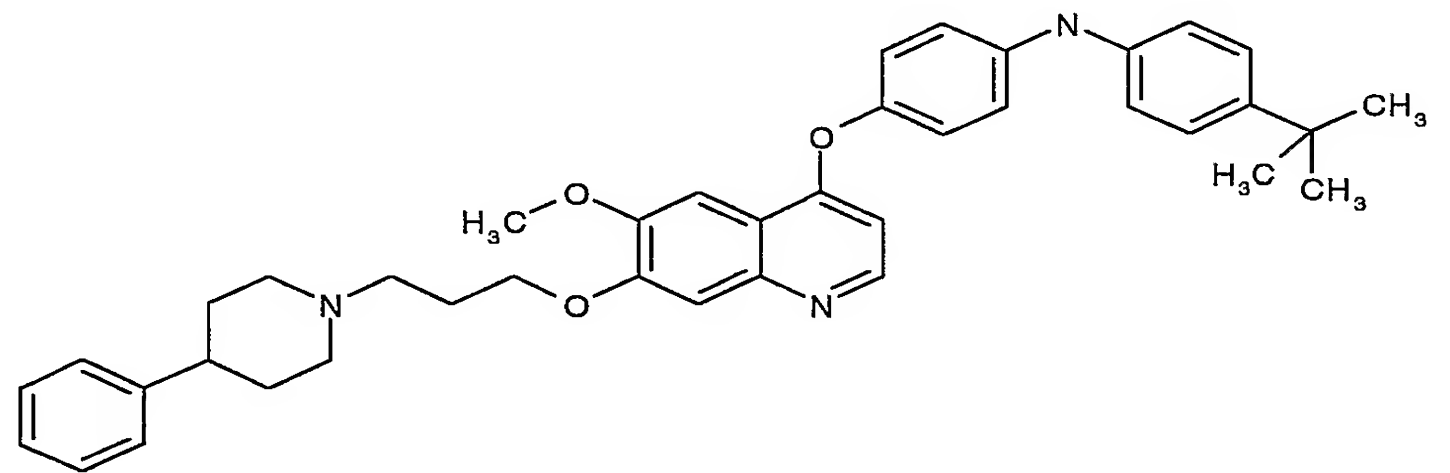
211	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCO)cc3nc2)c(Cl)c1)c1ccc(Cl)cc1</chem>
212	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3cc4cc5c(nc3)cc(OC)c5OCCN6CCOCC6)cc4)cc2</chem>
213	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3cc4cc5c(nc3)cc(OC)c5OCC(O)CN6CCOCC6)cc4)cc2</chem>
214	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3cc4cc5c(nc3)cc(OC)c5O)cc4)cc2</chem>

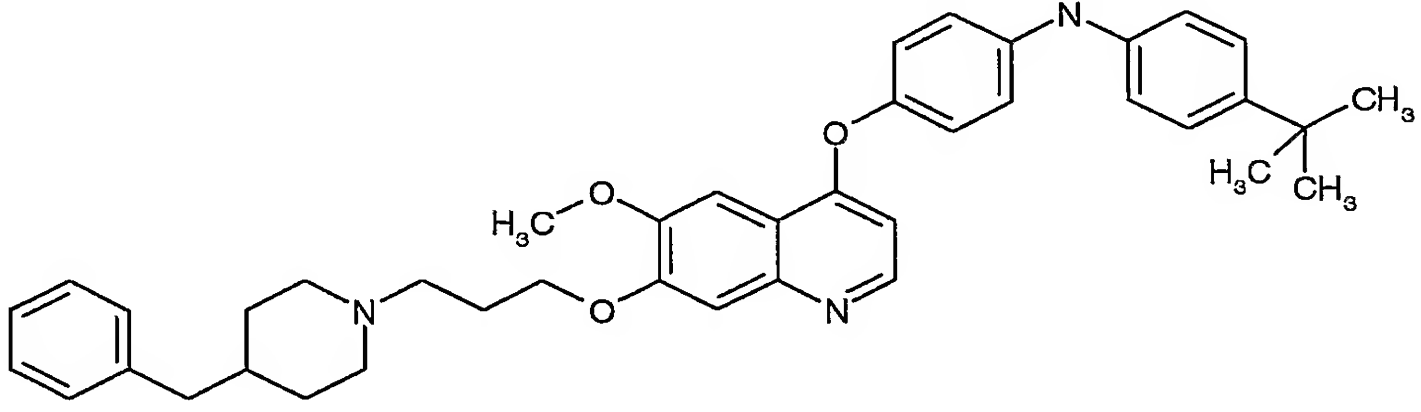
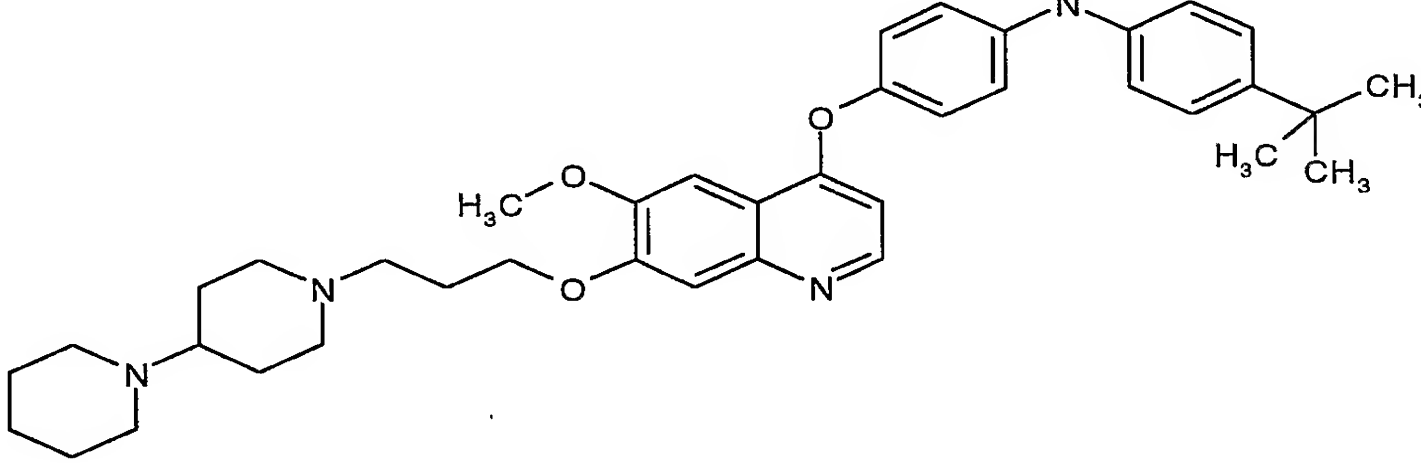
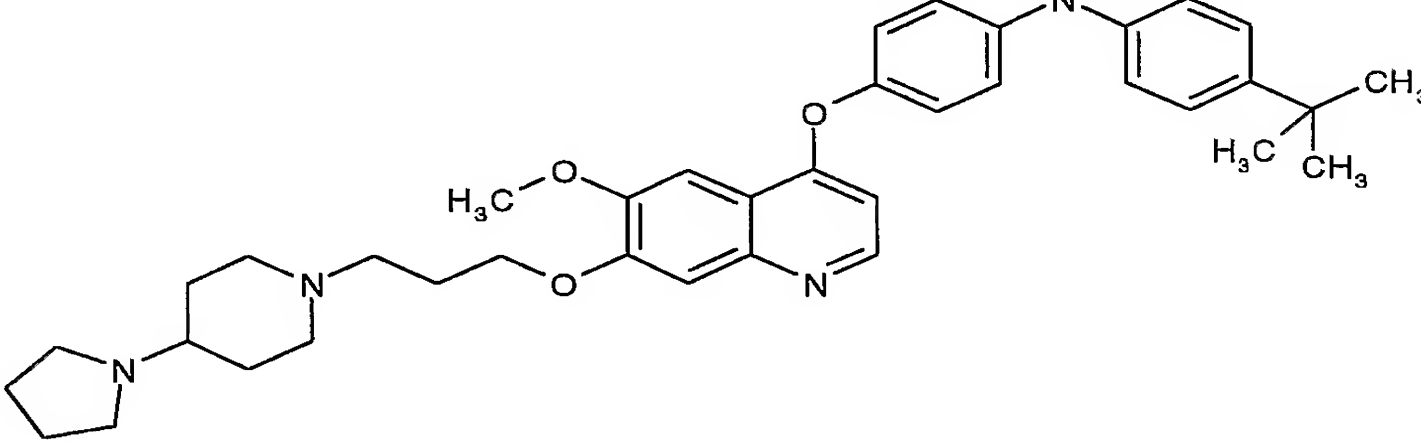
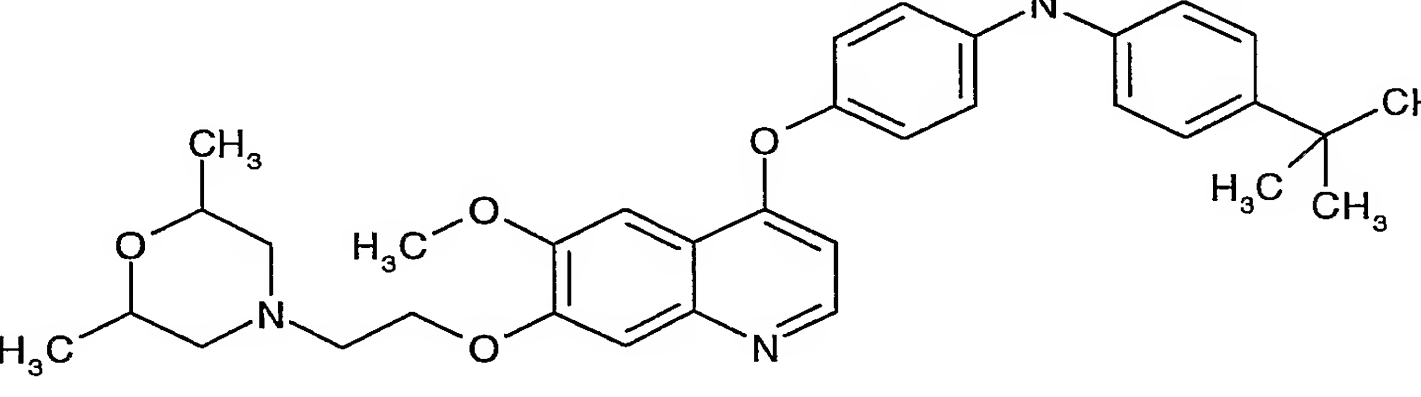
215	 <chem>COCC(=O)Oc1ccc2nc(COc3ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc3)cc2c1OC</chem>
216	 <chem>COc1ccc2nc(COc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3)cc2c1OCCCN5CCCCC5O</chem>
217	 <chem>COc1ccc2nc(COc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3)cc2OCCCN5CCCCC5CO</chem>
218	 <chem>COc1ccc2nc(COc3ccc(Nc4ccc(C(C)(C)C)cc4)cc3)cc2OCCCN5CCCCC5CCO</chem>

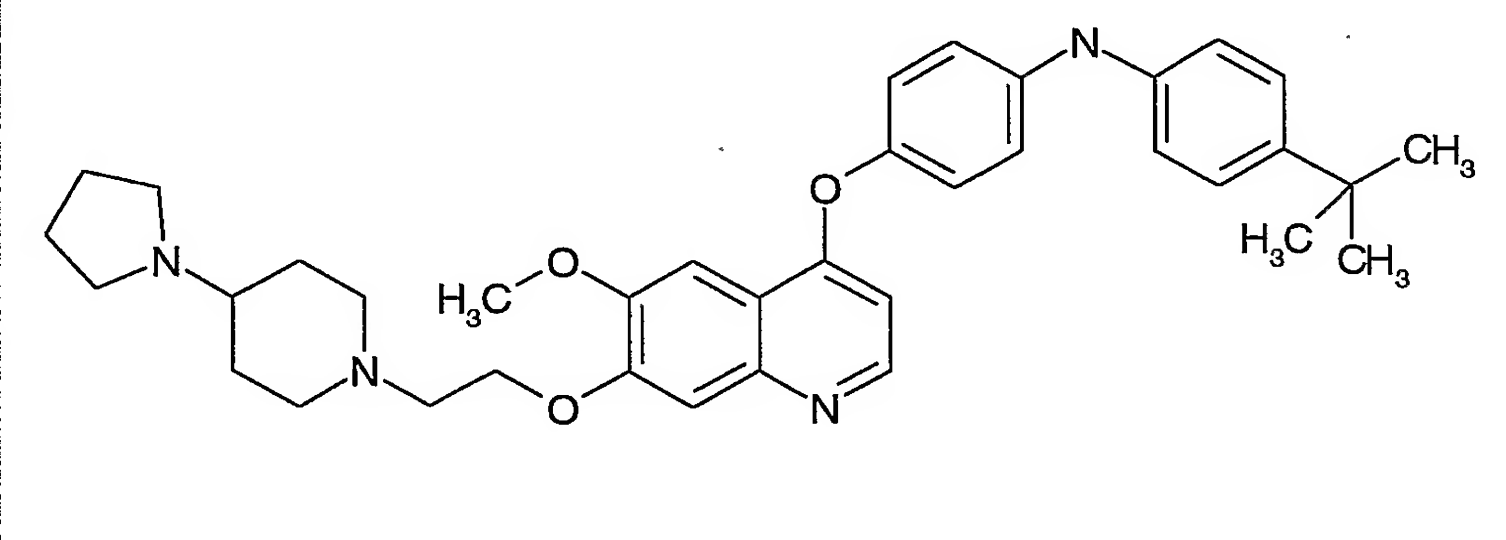
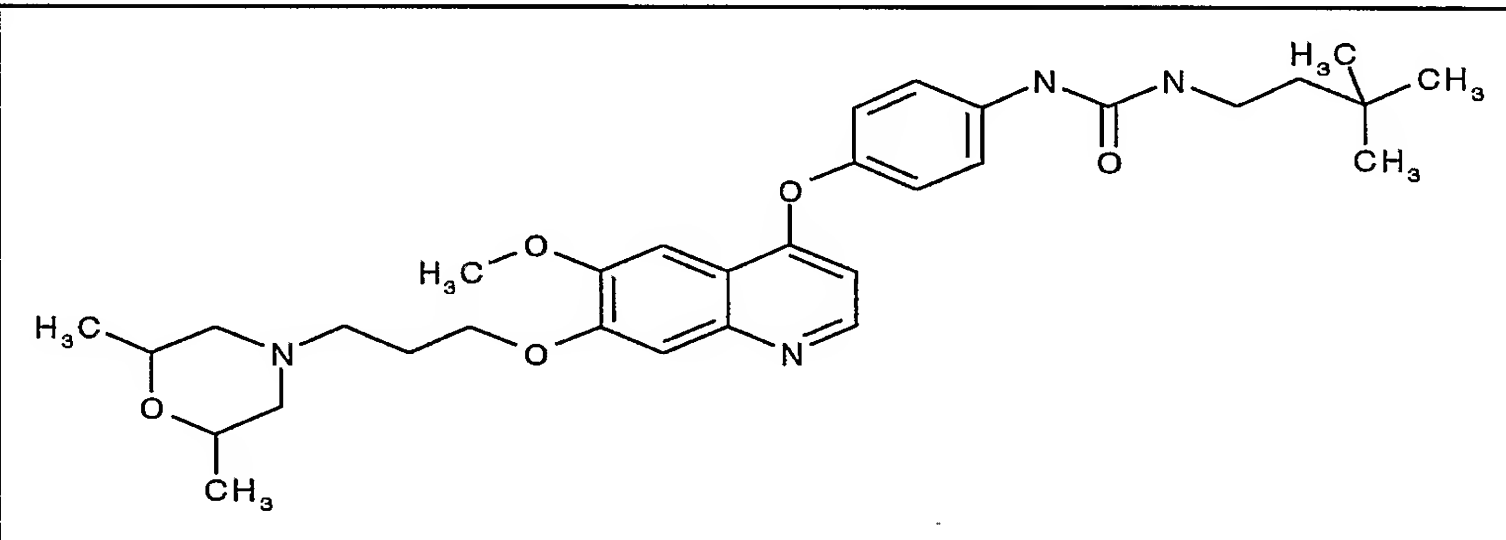
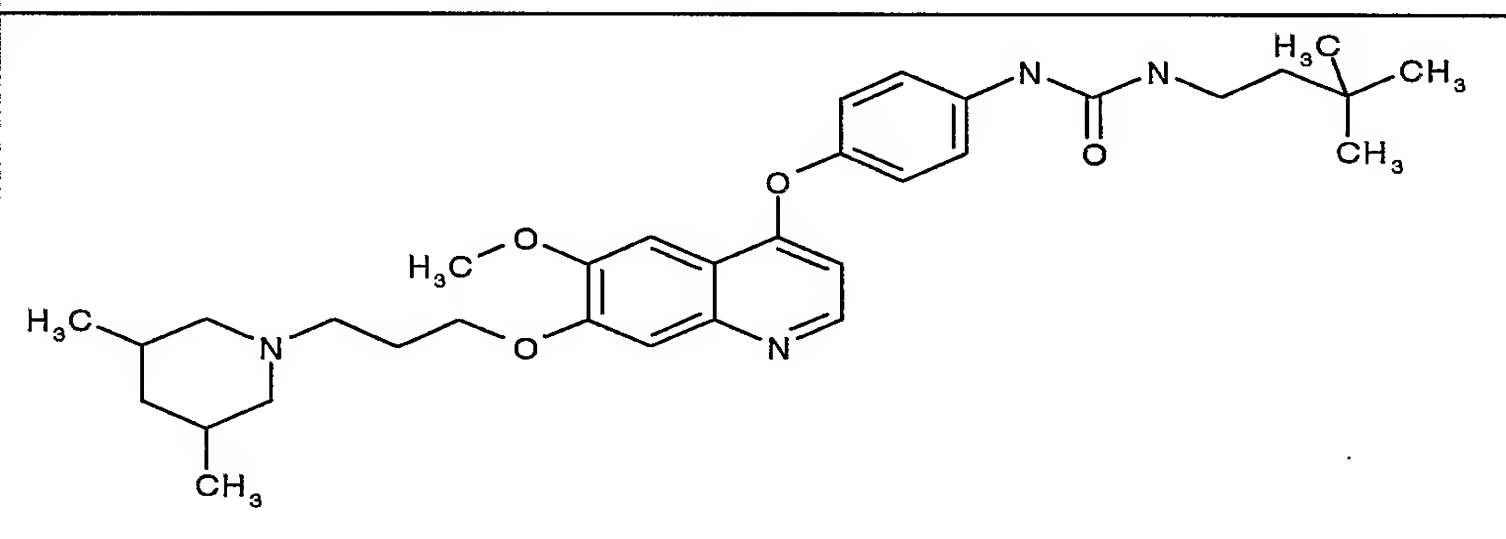
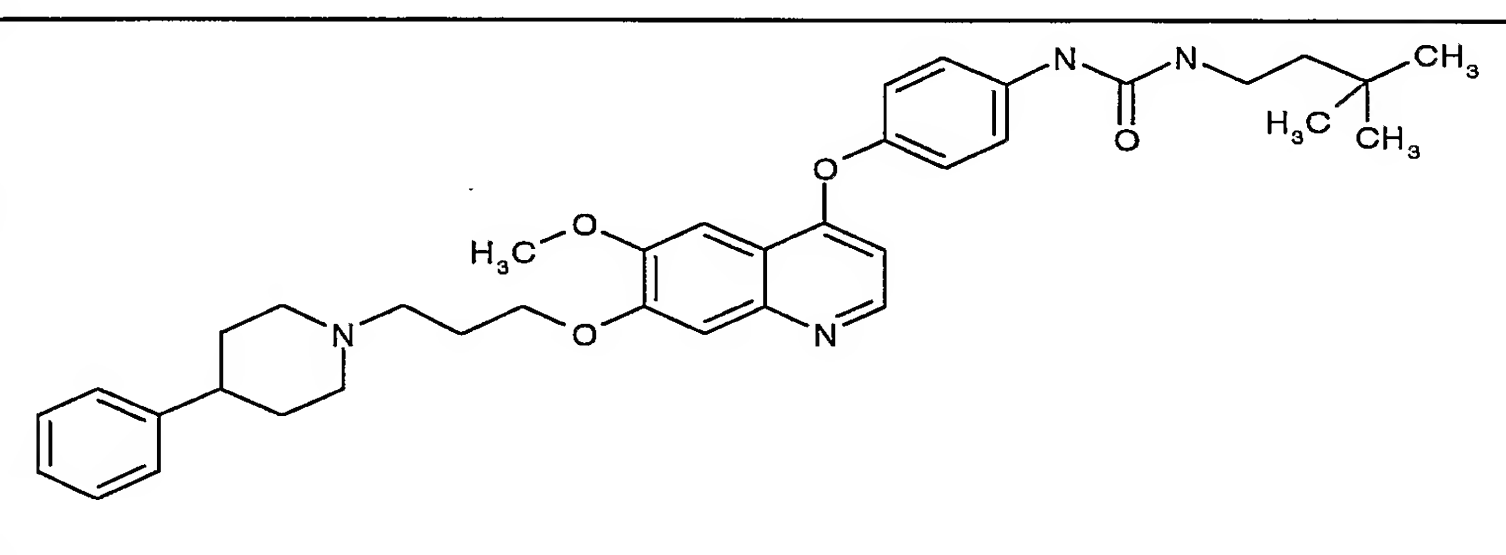
219	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN4CCCCC4CO)cc1</chem>
220	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN4CCCCC4CO)cc1</chem>
221	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCC(=O)O)cc1</chem>
222	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN(C)C)cc1</chem>

223	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(cc1)N(C(=O)NCC(C)(C)C)C2)OCCN3CCCCO3</chem>
224	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(cc1)N(C(=O)NCC(C)(C)C)C2)OCCN(C)C</chem>
225	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(cc1)N(C(=O)NCC(C)(C)C)C2)OCC(O)CN3CCCCO3</chem>
226	 <chem>COc1cc2c(cc1Oc1ccc(cc1)N(C(=O)NCC(C)(C)C)C2)OCC(O)CN(C)C</chem>

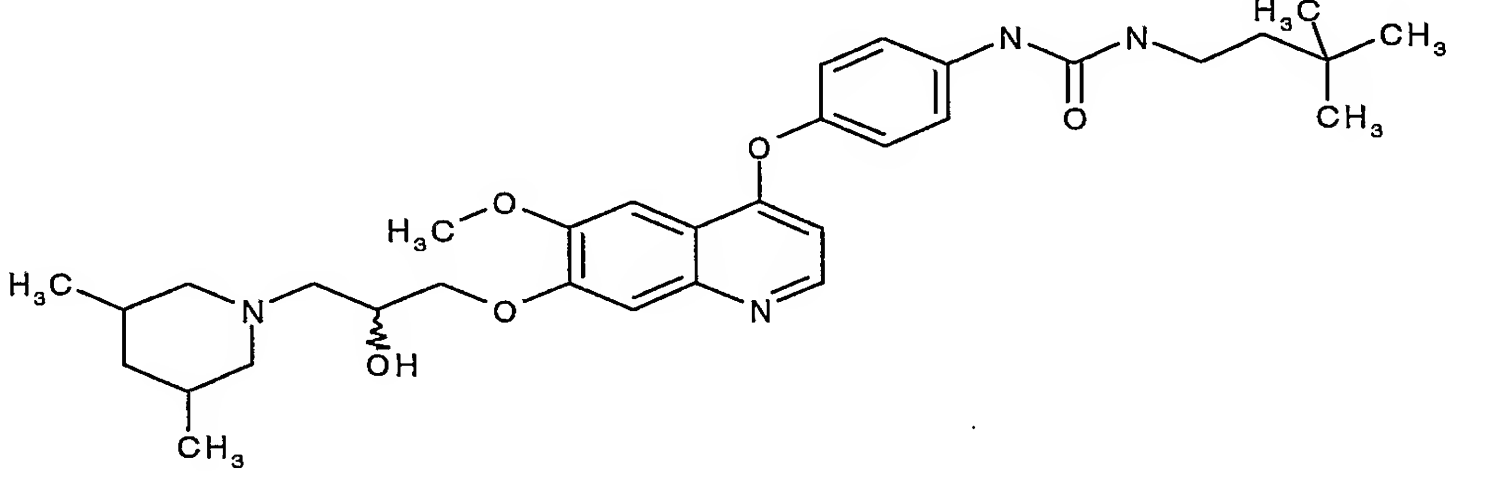
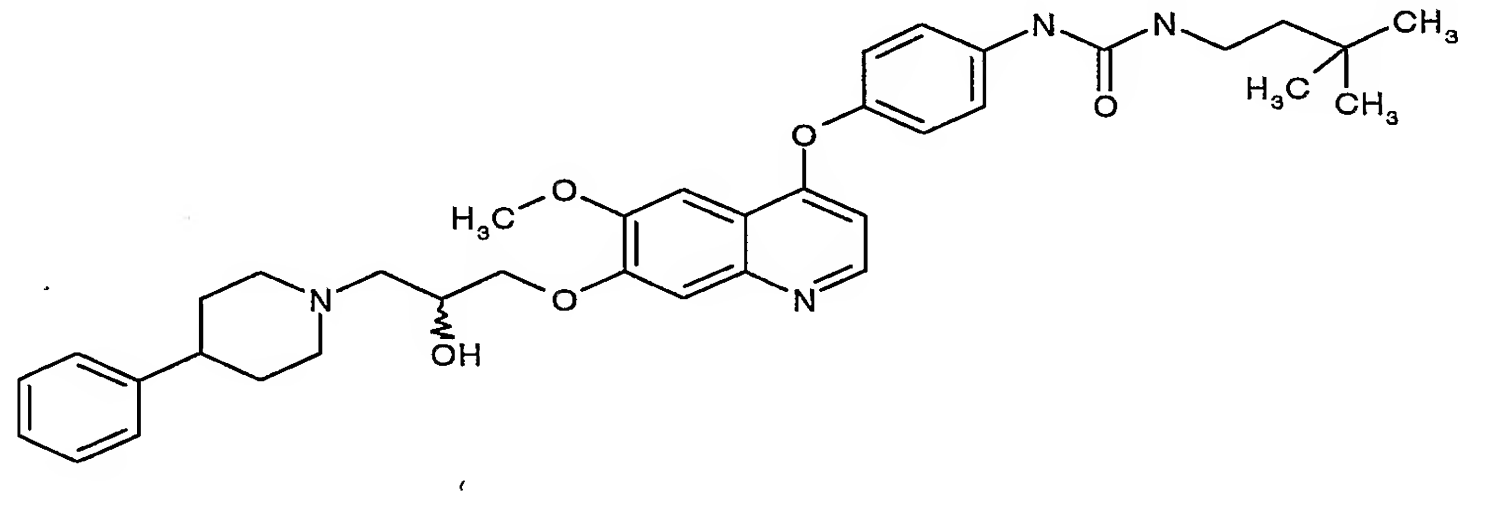
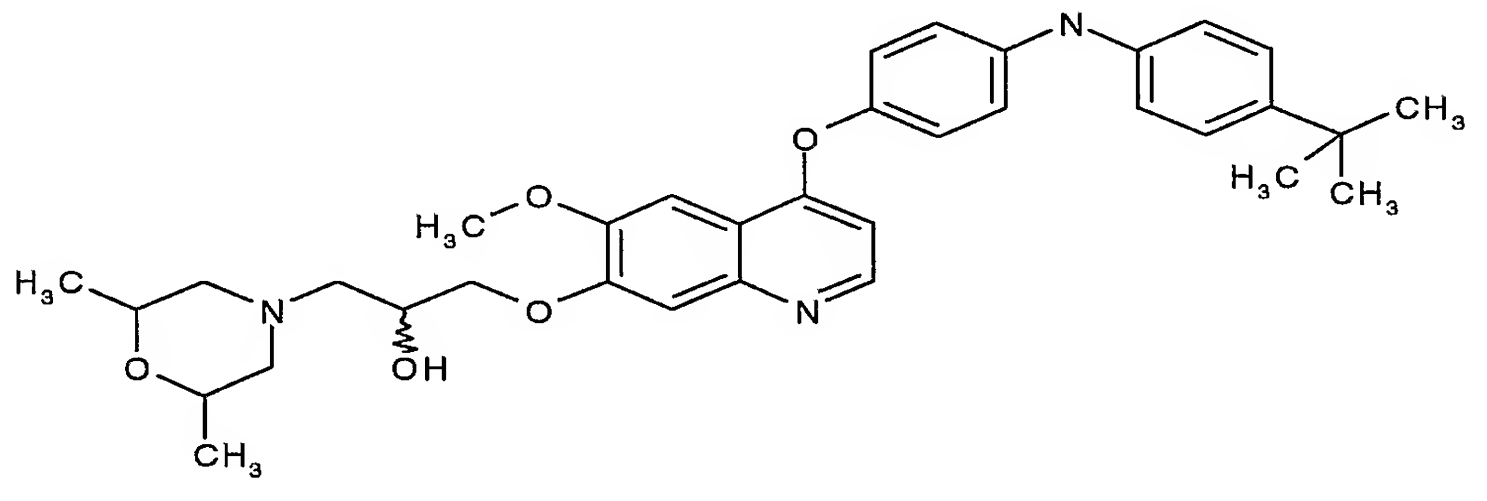
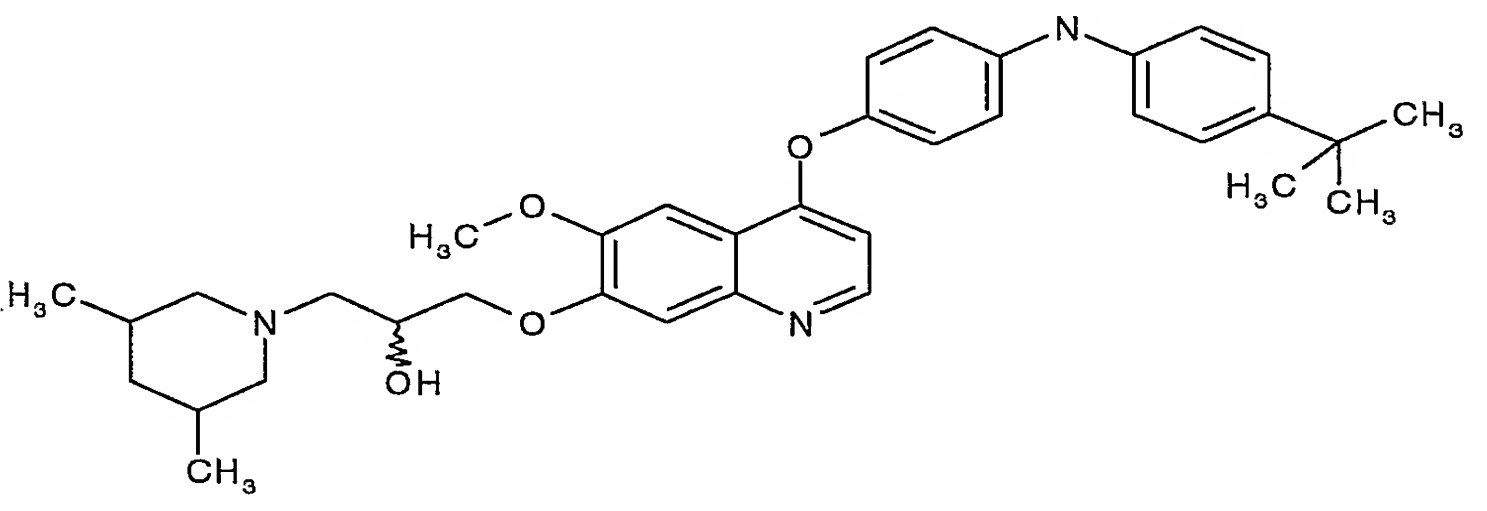
227	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CCOCC3)ncnc2Oc1ccc(cc1)Oc1ccc(cc1)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
228	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN(C)C)ncnc2Oc1ccc(cc1)Oc1ccc(cc1)NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>
229	 <chem>COc1cc2c(cc1OCC(=O)N3CCOCC3)ncnc2Oc1ccc(cc1)Oc1ccc(cc1)C(C)C</chem>
230	 <chem>COc1cc2c(cc1OCC(=O)N3CCN(CC3)C4CCCCC4)ncnc2Oc1ccc(cc1)Oc1cc(F)ccc1NC(=O)NCC(C)(C)C</chem>

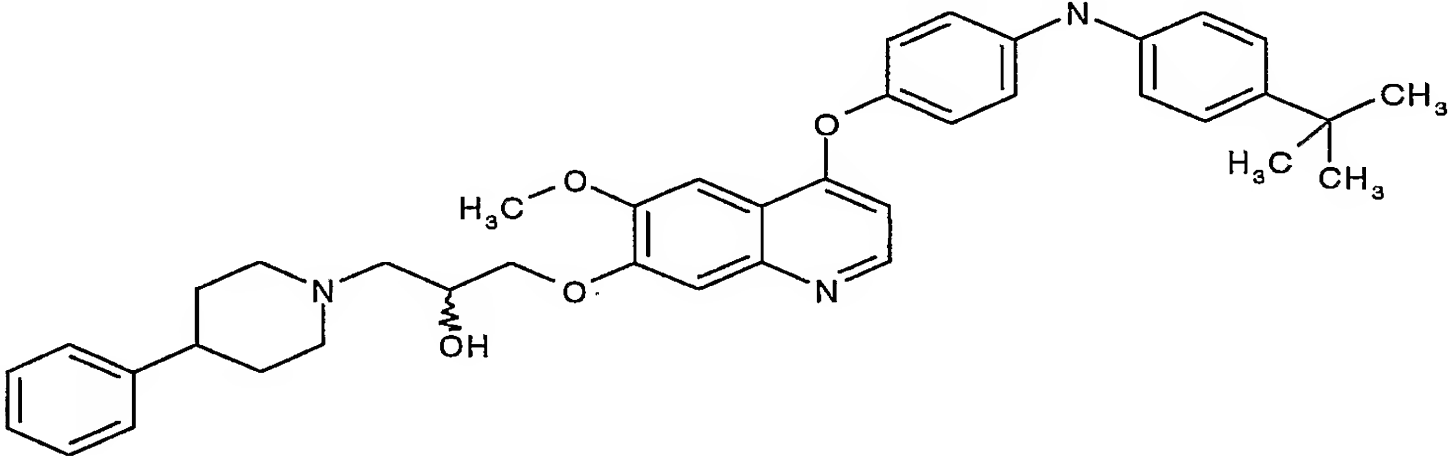
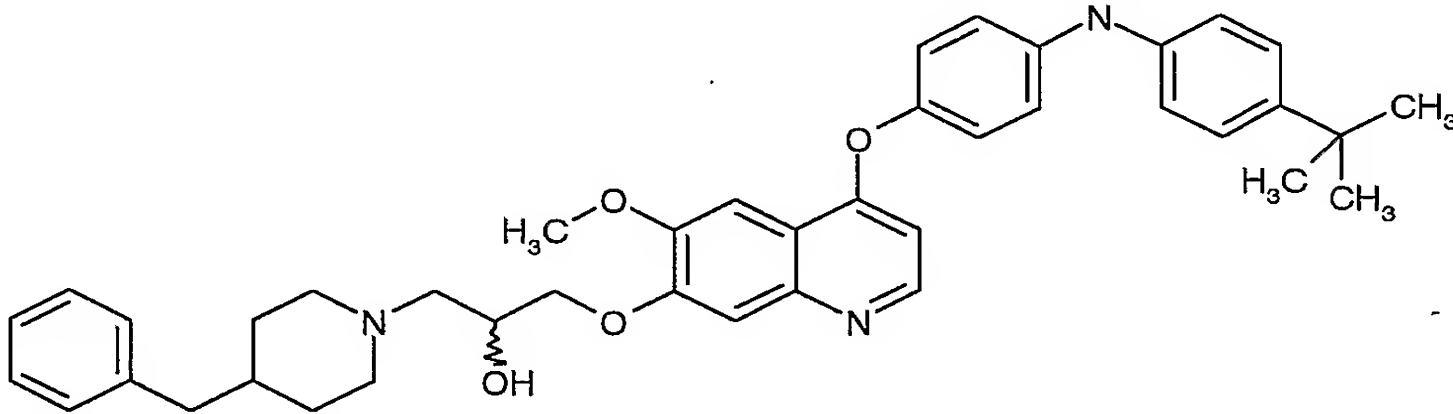
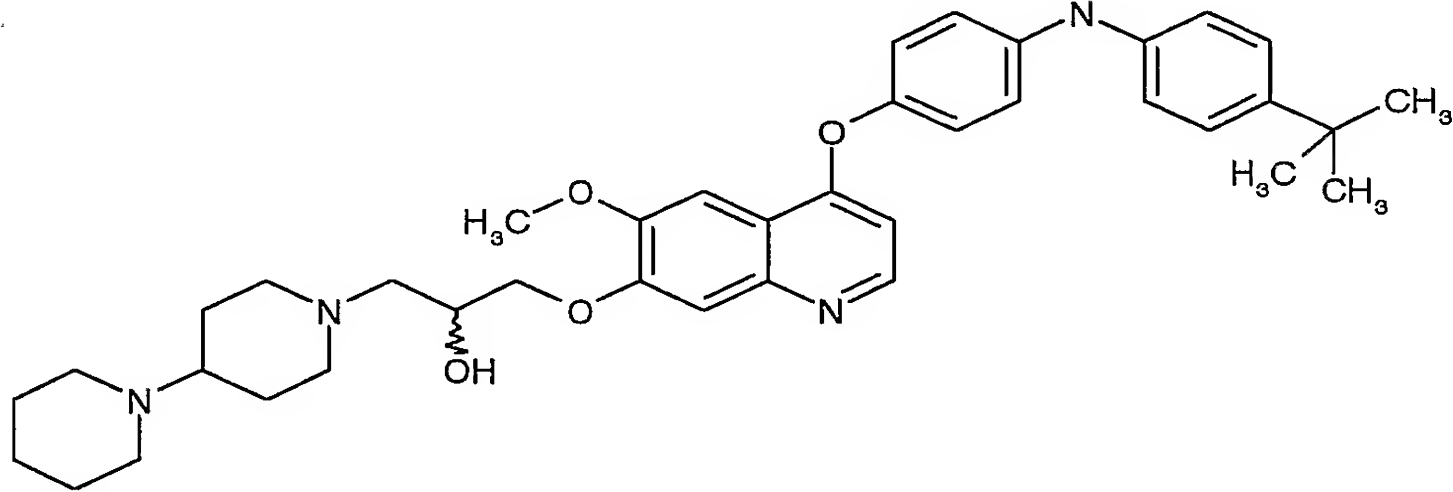
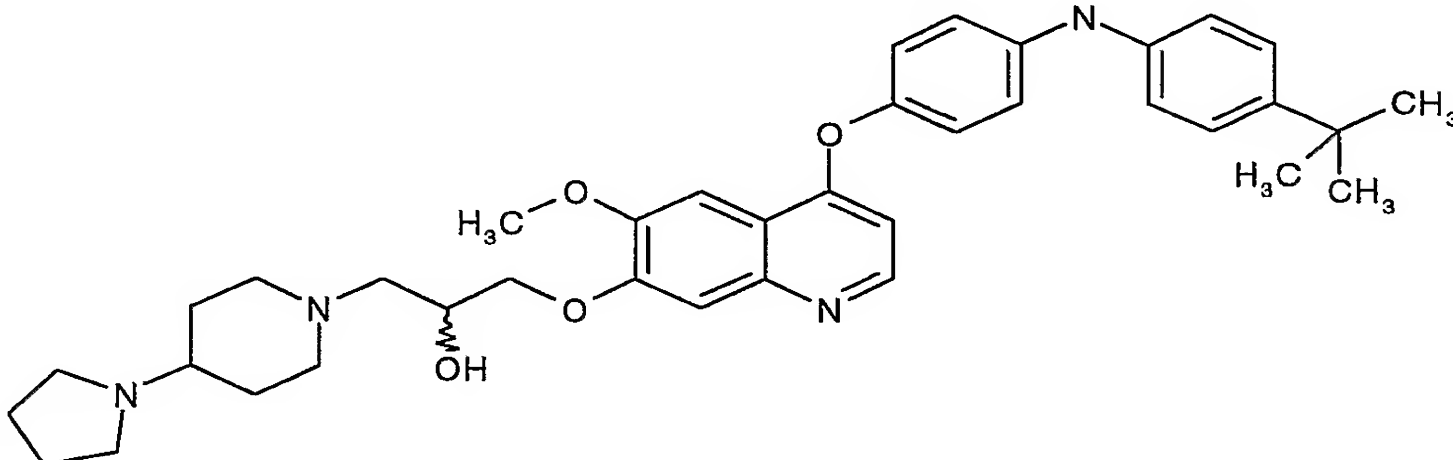
231	
232	
233	
234	

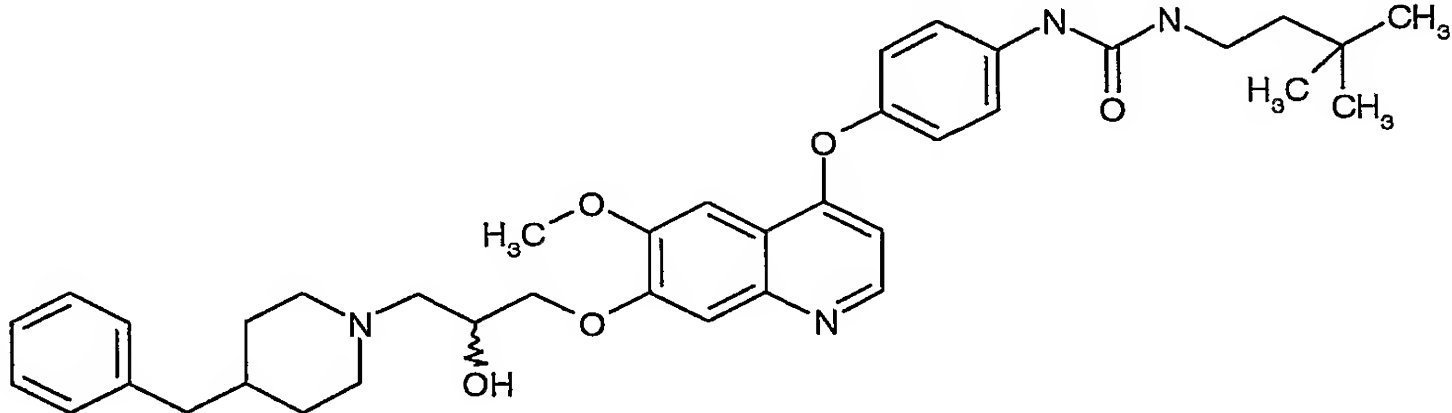
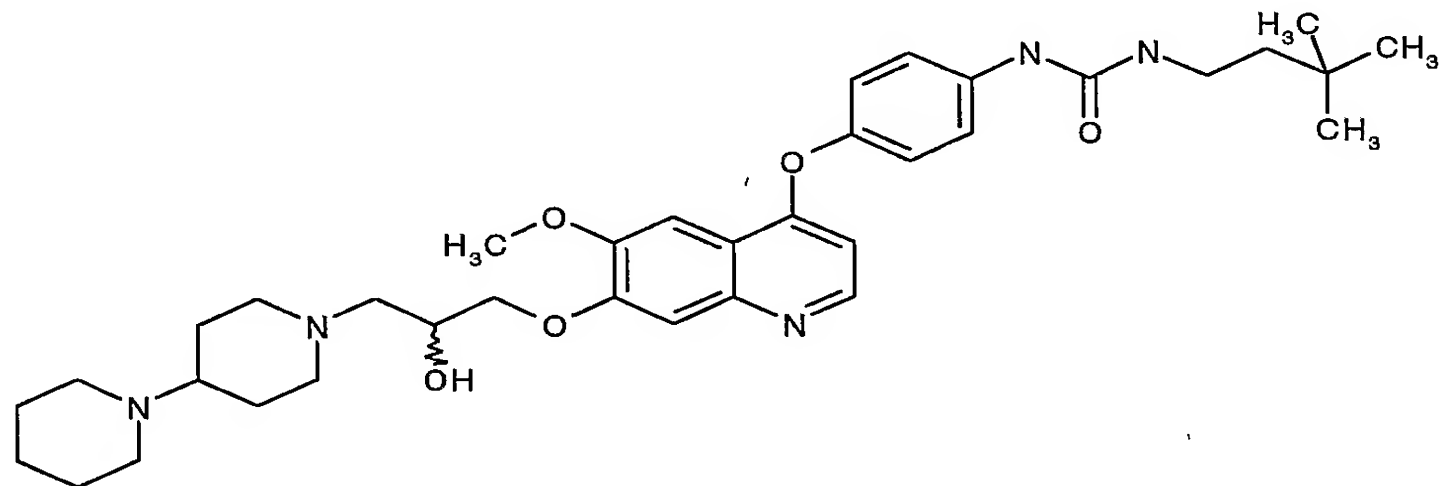
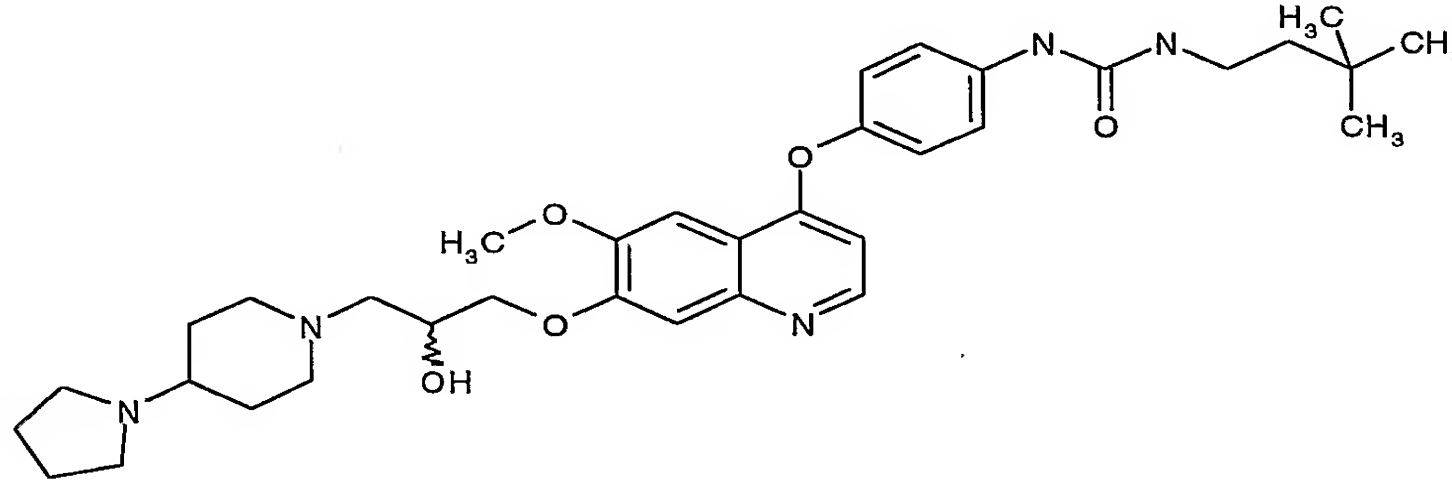
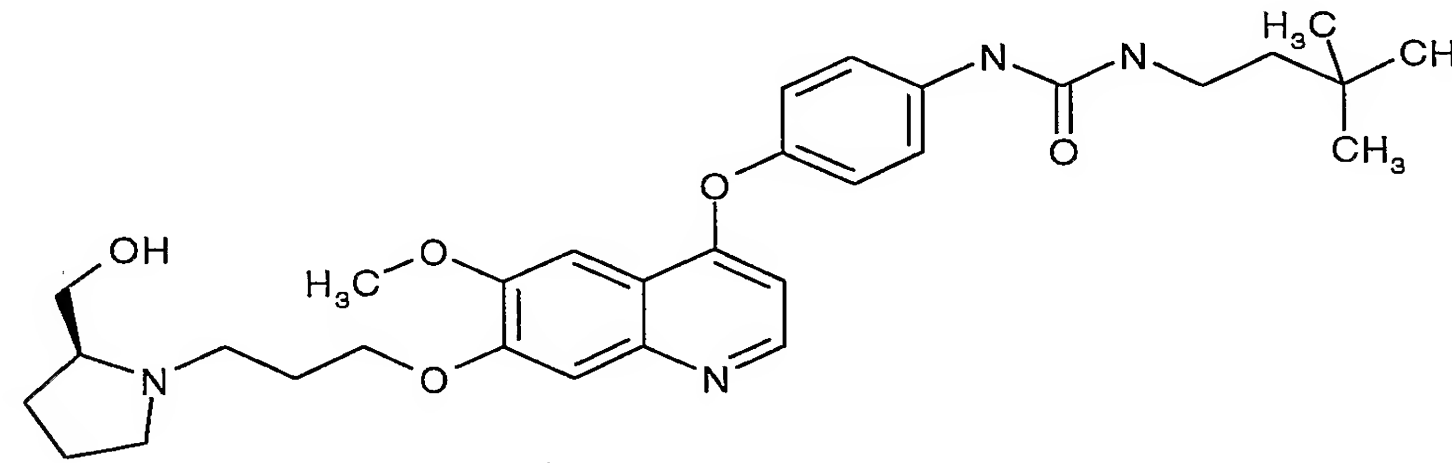
235	
236	
237	
238	

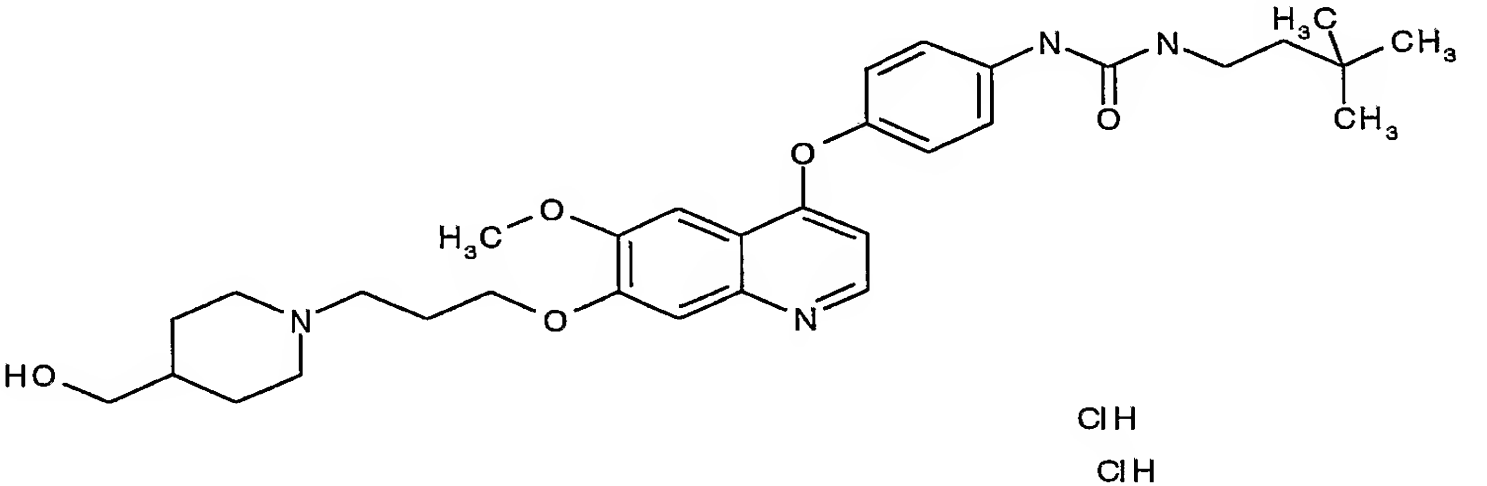
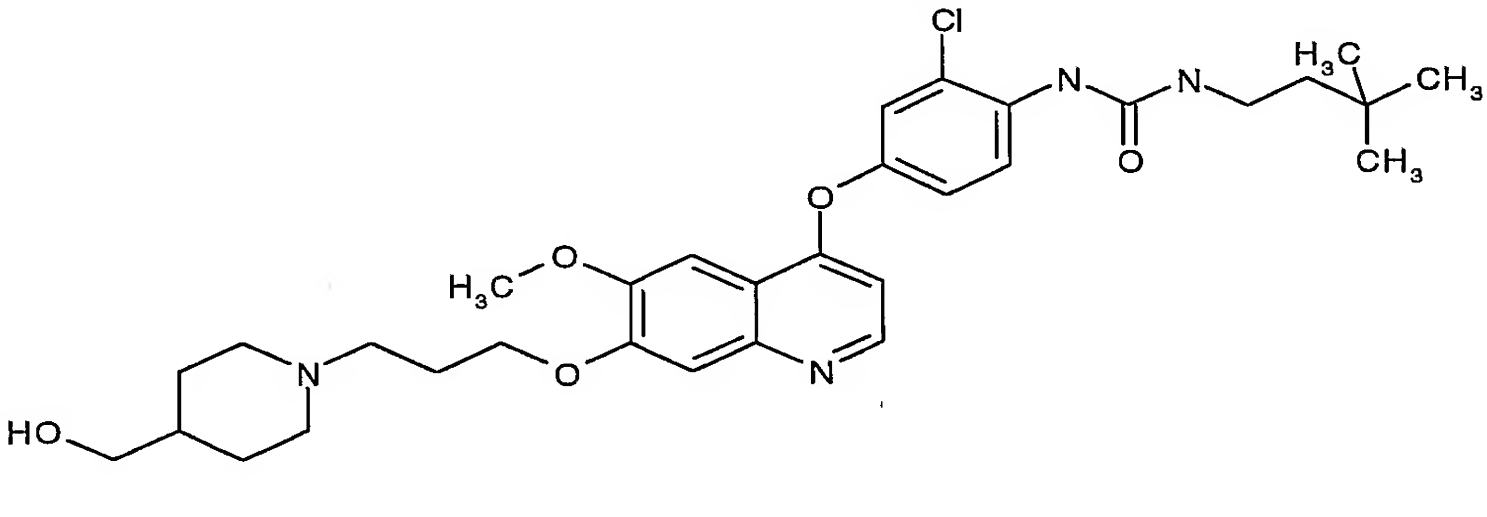
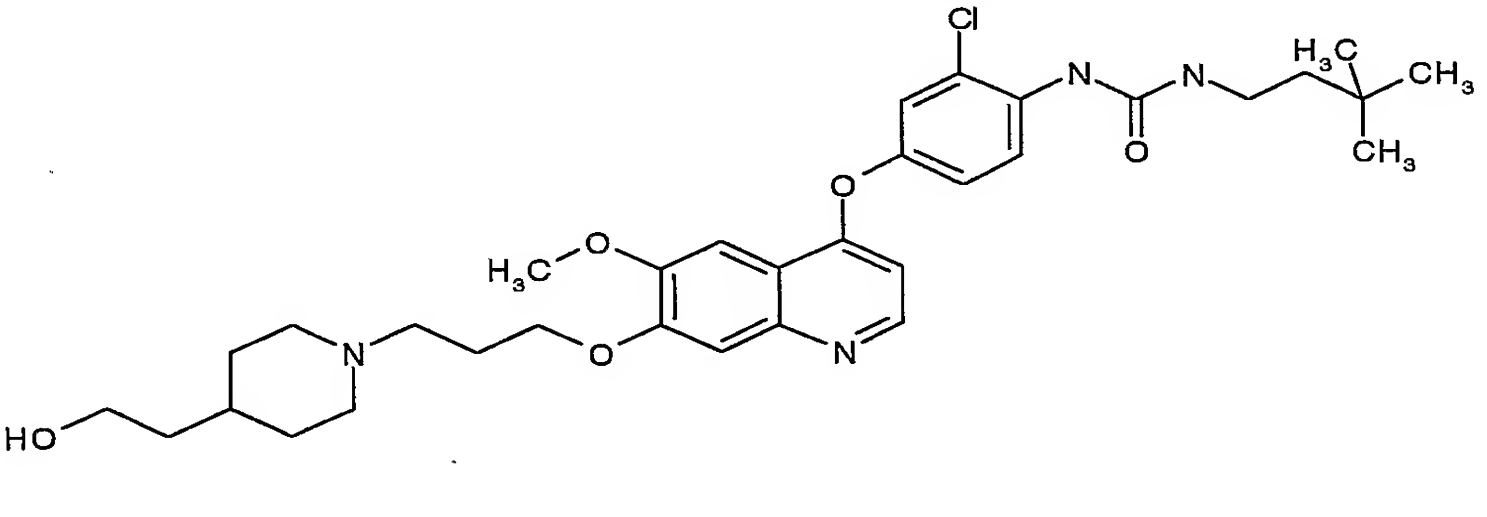
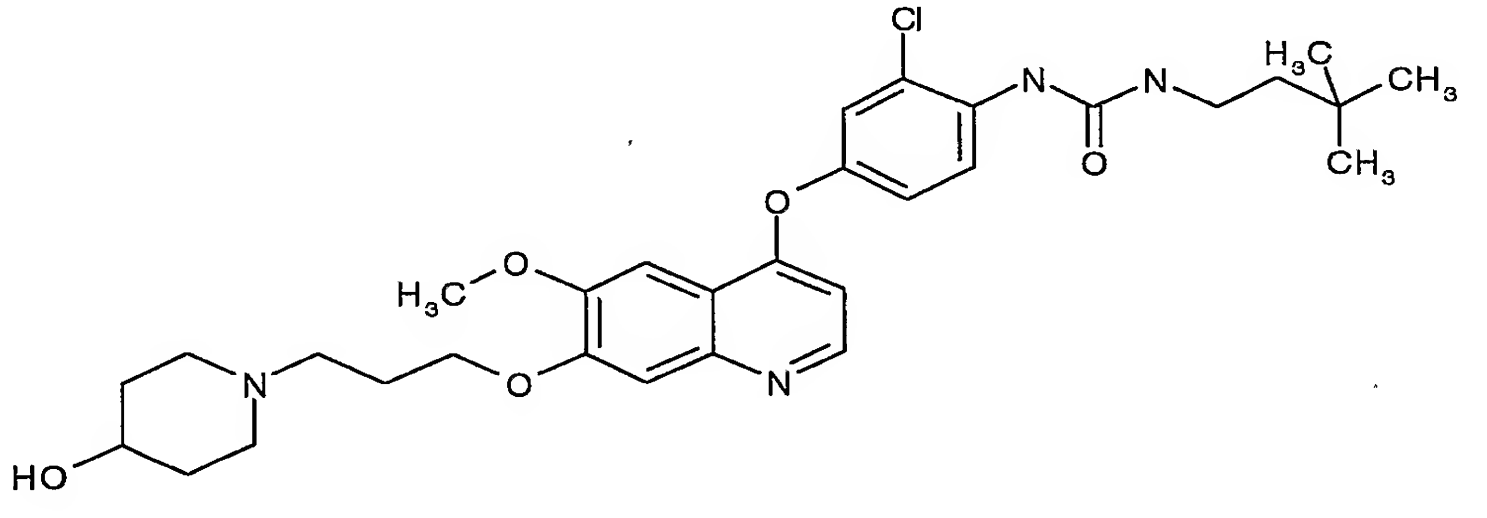
243	
244	
245	
246	

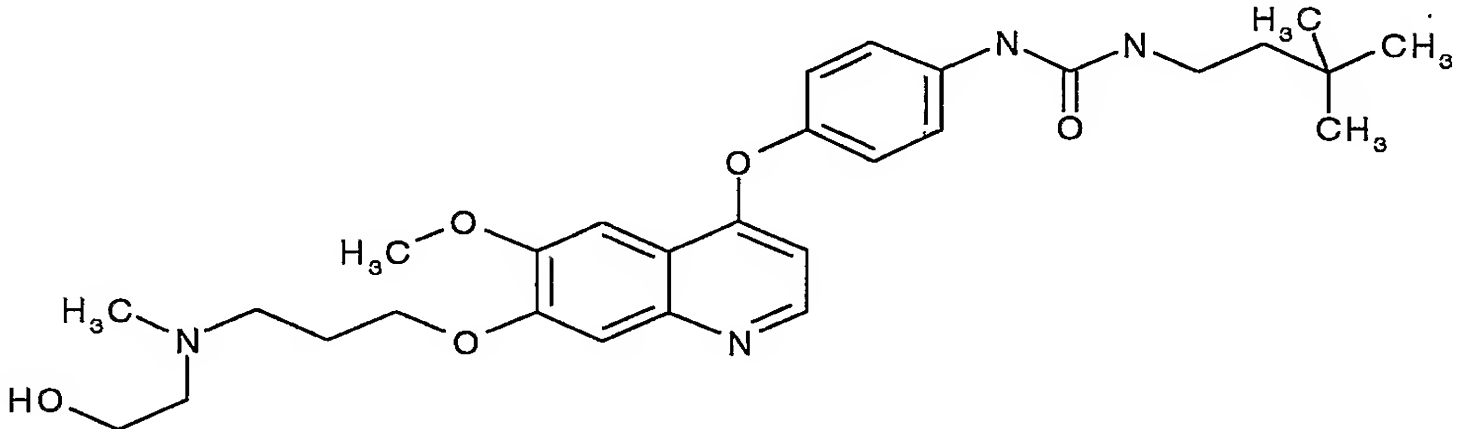
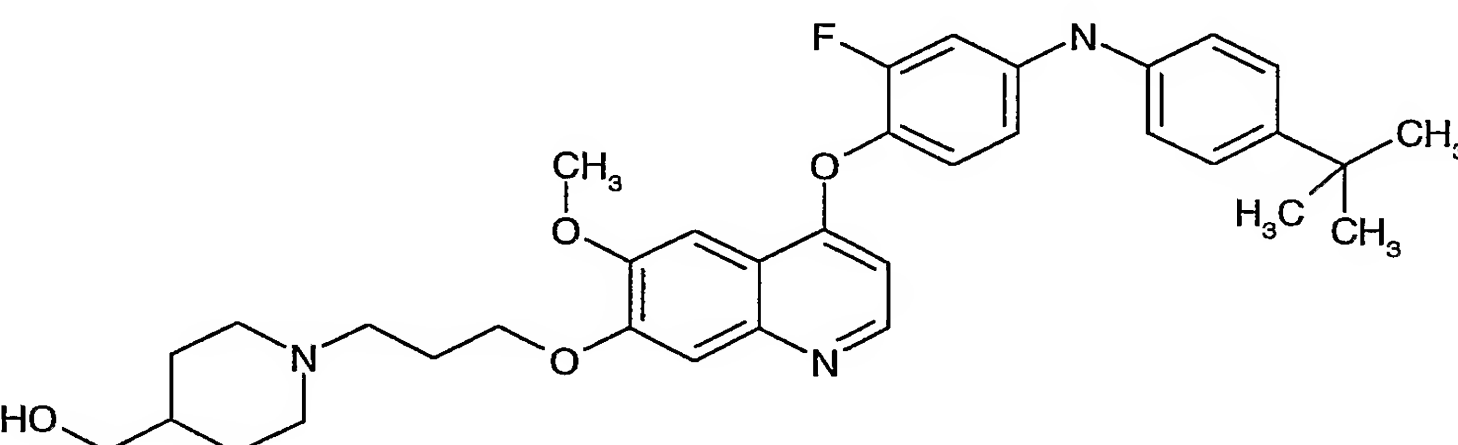
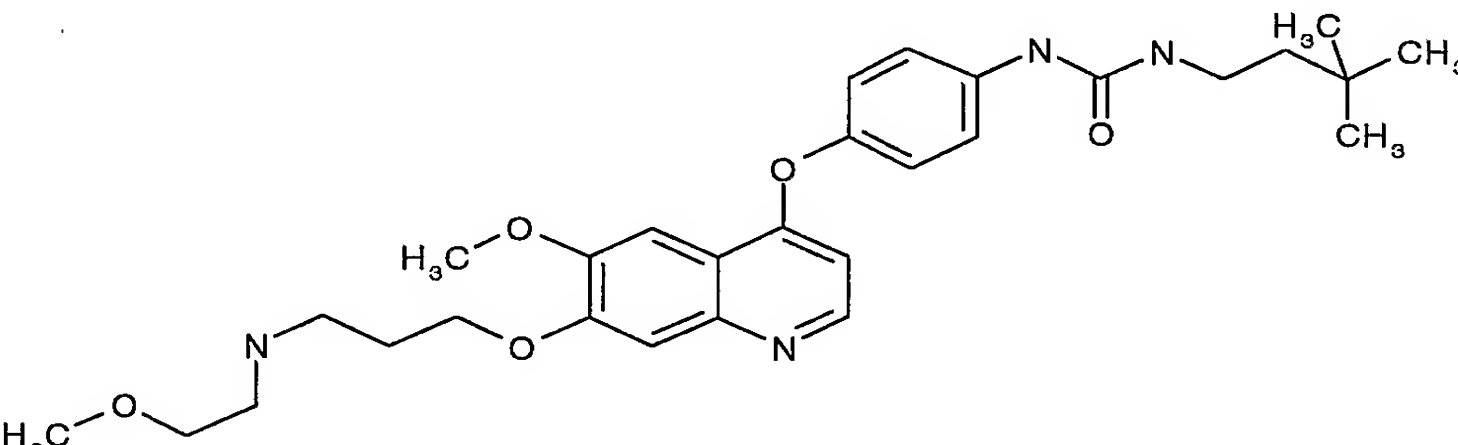
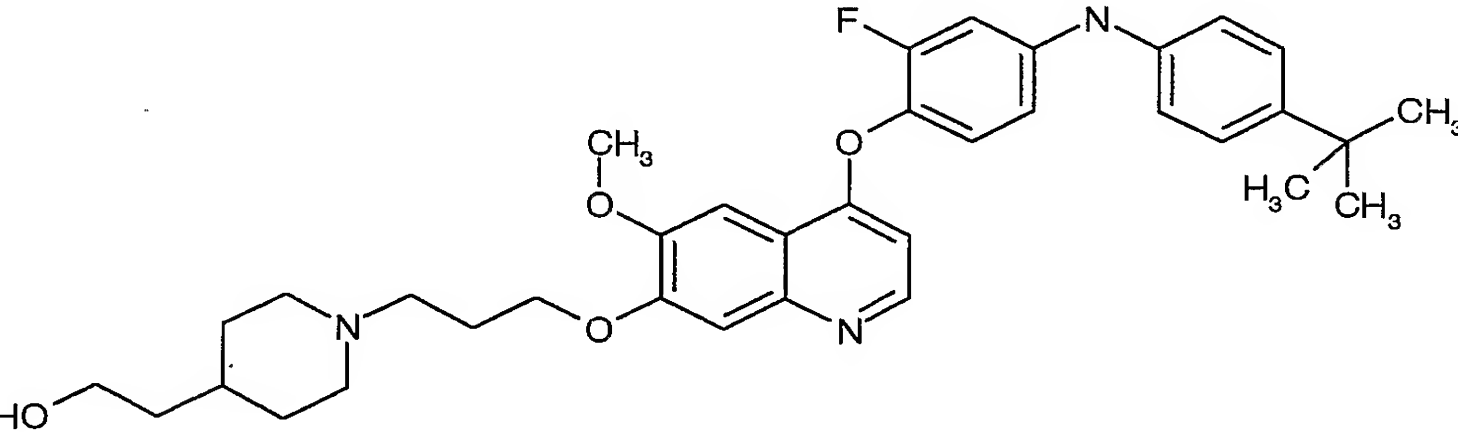
247	<chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCc4ccccc4CC3)CC3)cc2)c1)C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCc4ccccc4CC3)CC3)cc2)c1</chem>
248	<chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCN(C4CCCCC4)CC3)CC3)cc2)c1)C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCN(C4CCCCC4)CC3)CC3)cc2)c1</chem>
249	<chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCN(C4CCCN4)CC3)CC3)cc2)c1)C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCN(C4CCCN4)CC3)CC3)cc2)c1</chem>
250	<chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCN(C4C(C)COC(C4)CC3)CC3)CC3)cc2)c1)C(=O)c1ccc(Oc2ccc(OCCN(CCC3CCN(C4C(C)COC(C4)CC3)CC3)CC3)cc2)c1</chem>

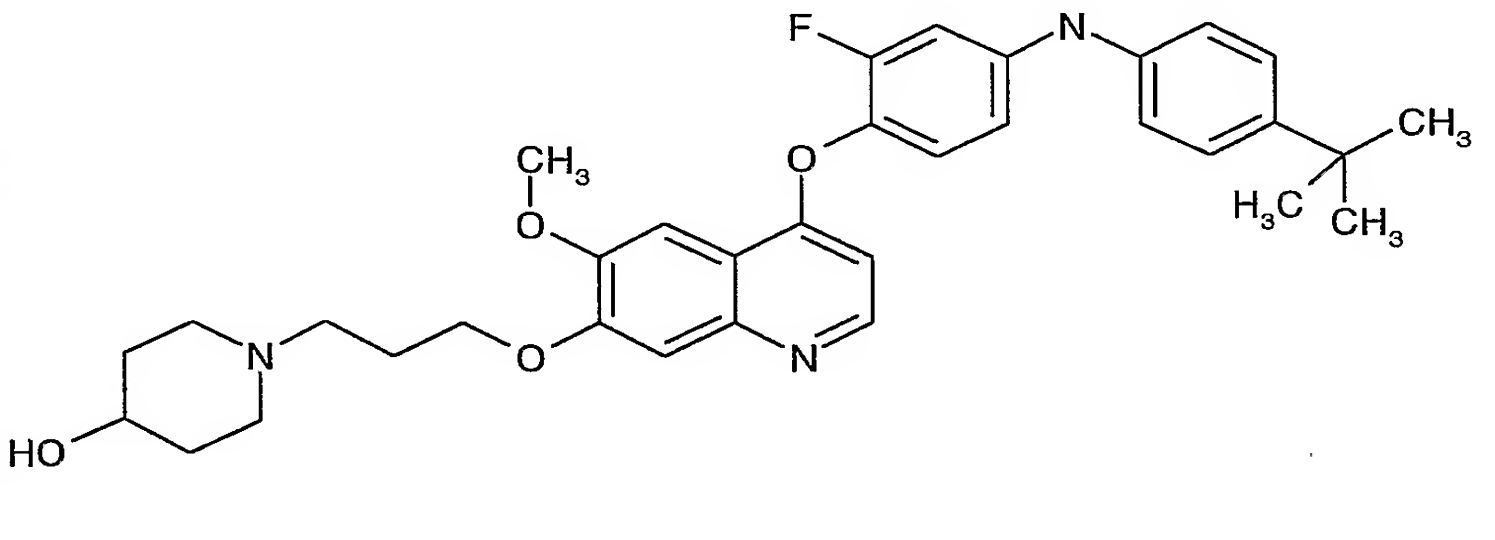
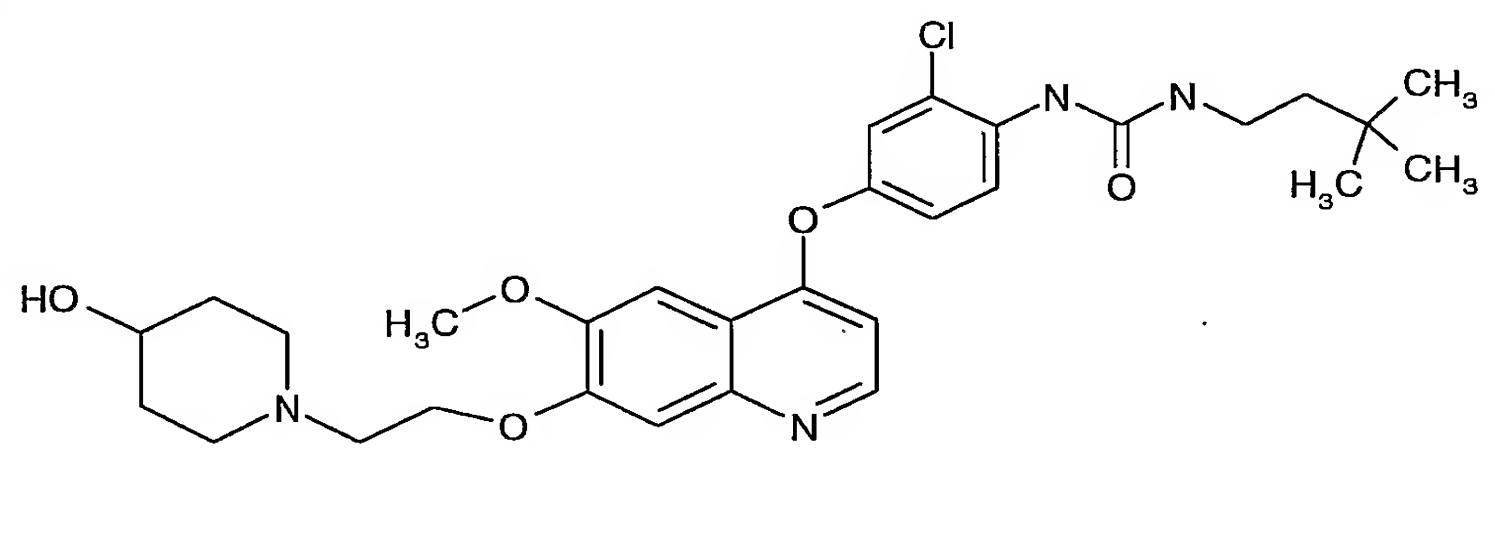
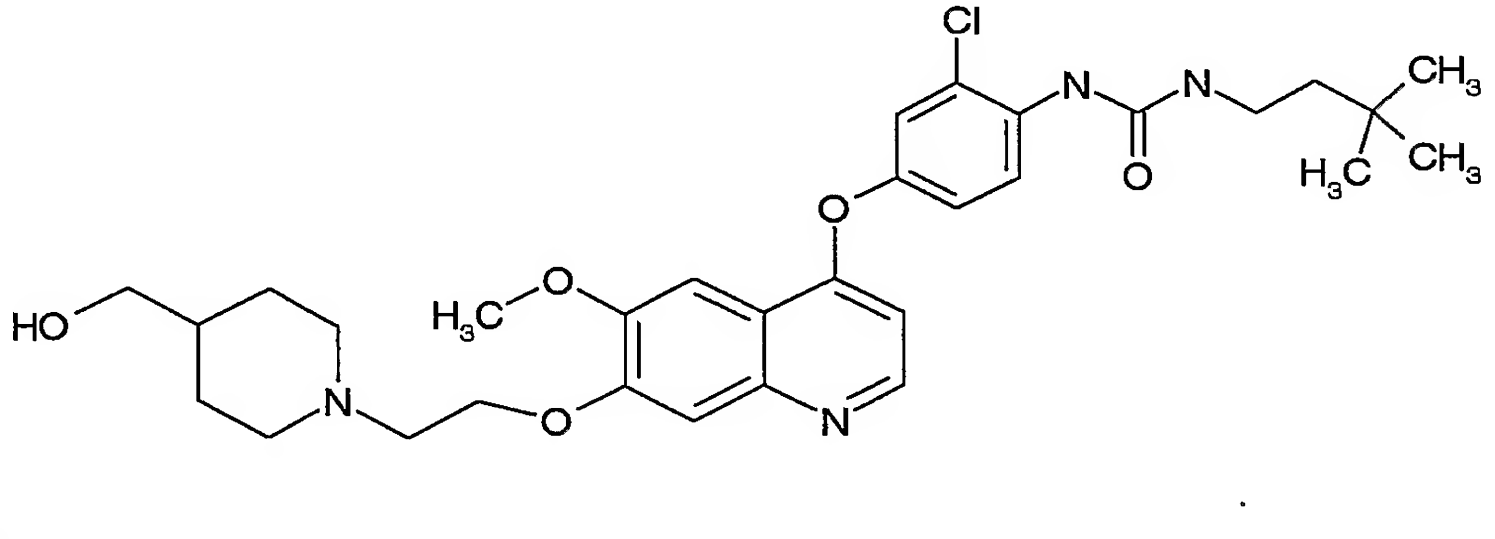
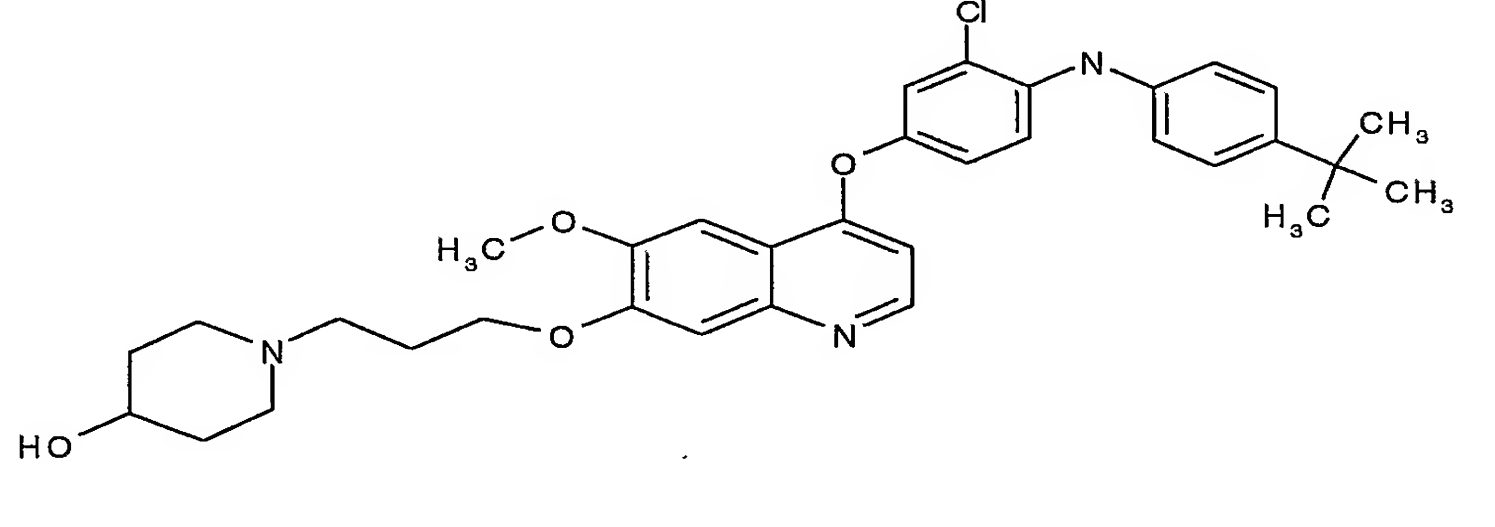
251	 <chem>CC1(C)CCN(CC1)CC(O)COc2cc3c(nc2)OC(=O)c3Oc4ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc4</chem>
252	 <chem>CC1(C)CCN(CC1)CC(O)COc2cc3c(nc2)OC(=O)c3Oc4ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc4C5CCCCC5</chem>
253	 <chem>CC1(C)CC(C)C(C1)Nc2ccc(NC(=O)NCC3COC(C)CC3Oc4cc5c(nc4)OC(=O)c5Oc6ccc(NC(=O)NCC3COC(C)CC3)cc6)cc2</chem>
254	 <chem>CC1(C)CCN(CC1)CC(O)COc2cc3c(nc2)OC(=O)c3Oc4ccc(NC(=O)NCC5C(C)CC(C5)C)cc4</chem>

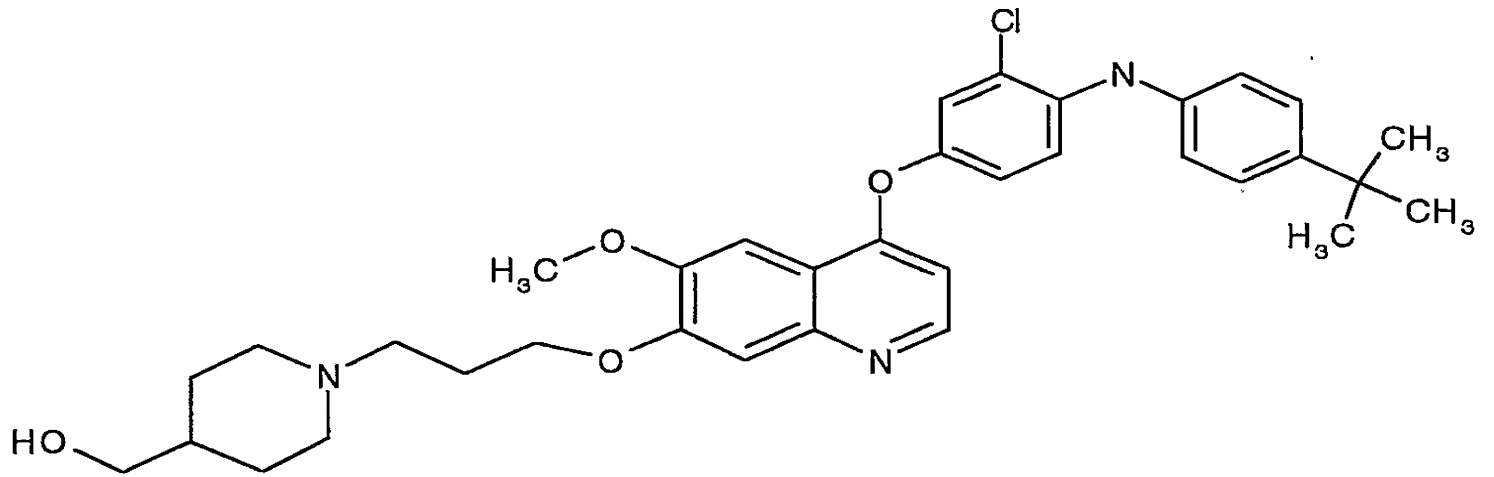
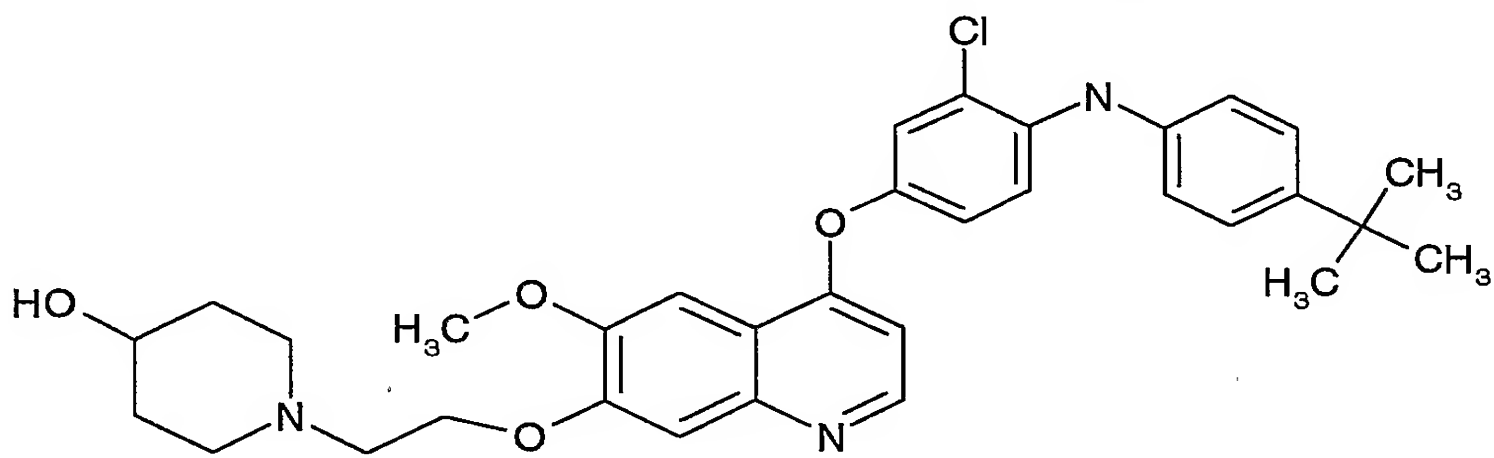
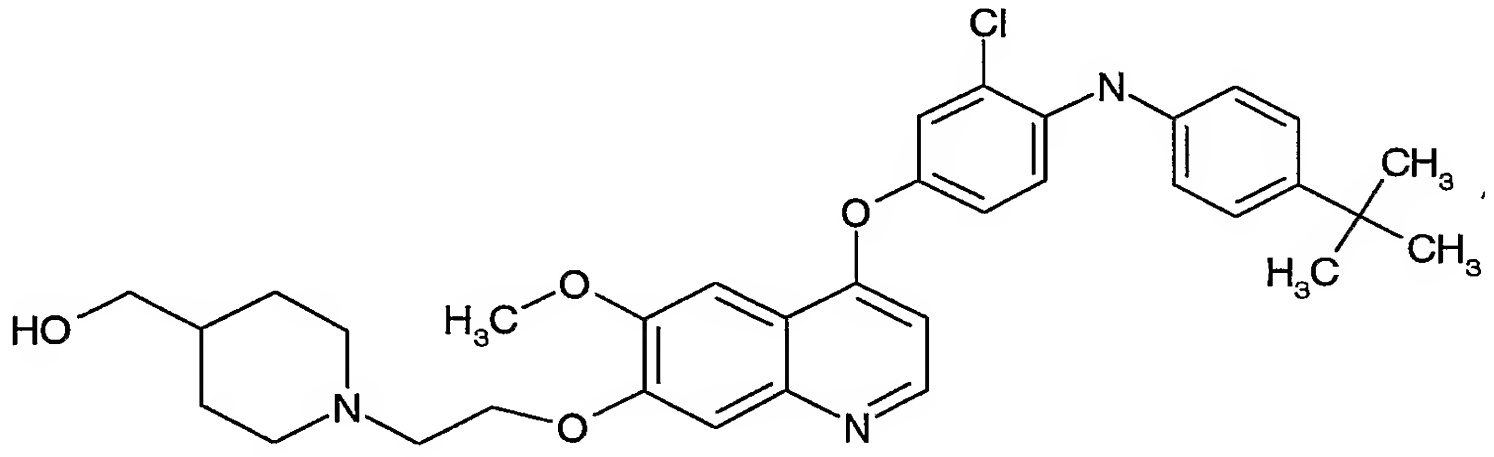
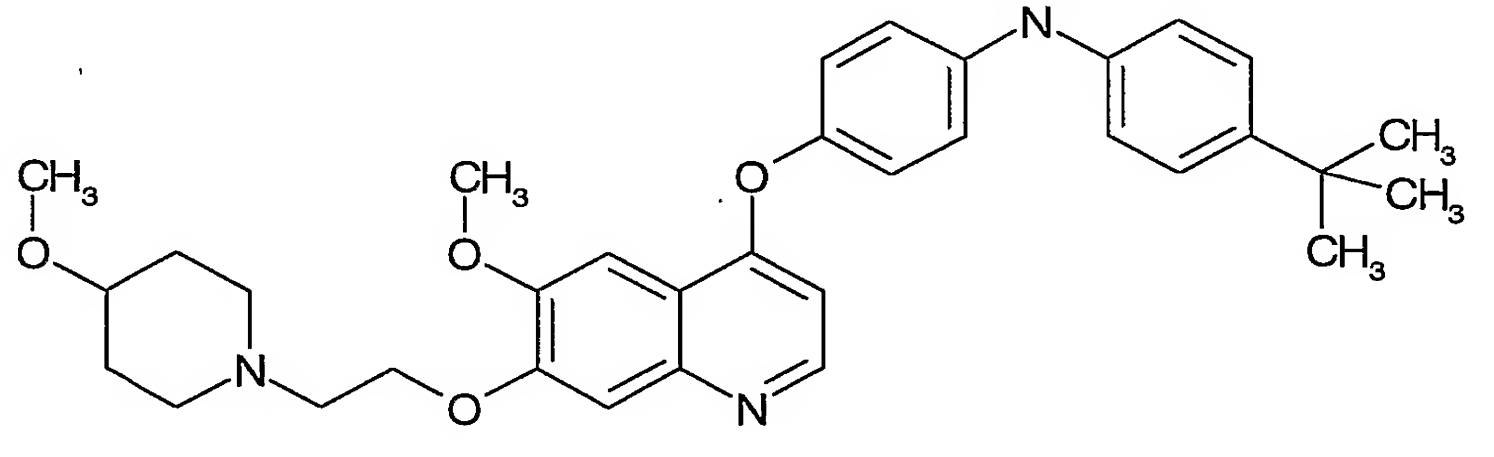
256	
257	
258	
259	

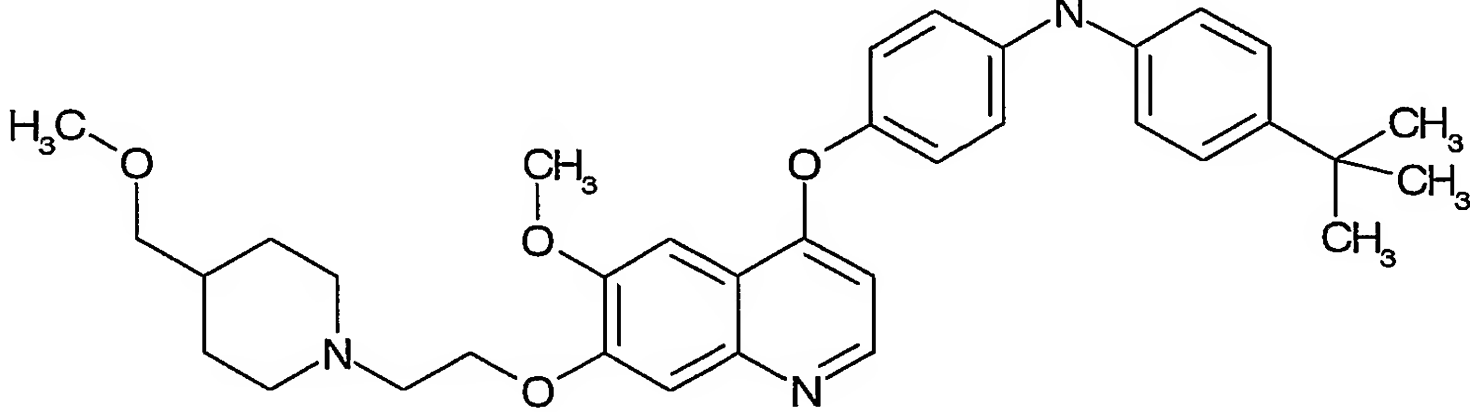
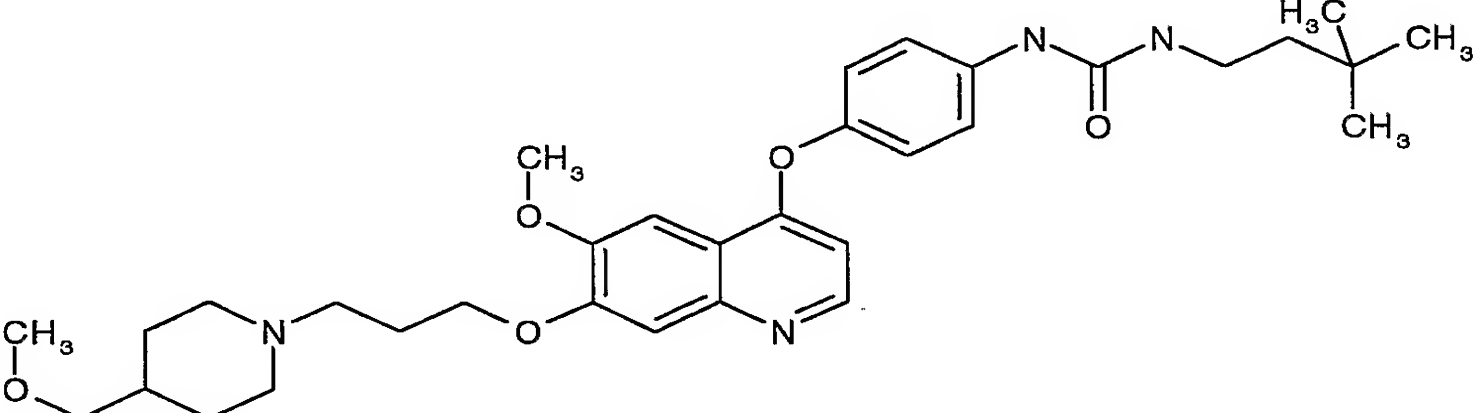
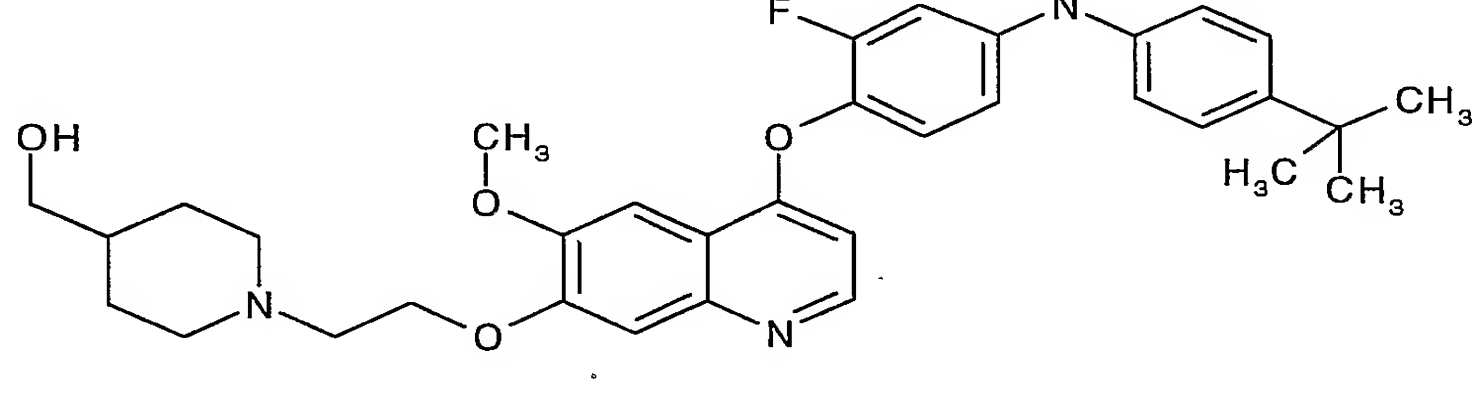
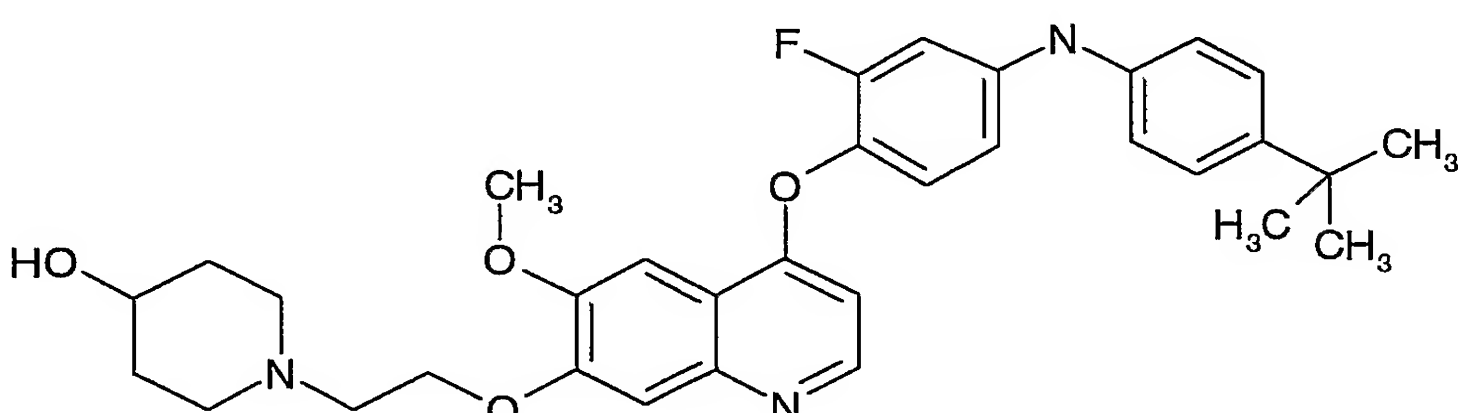
260	
261	
262	
263	

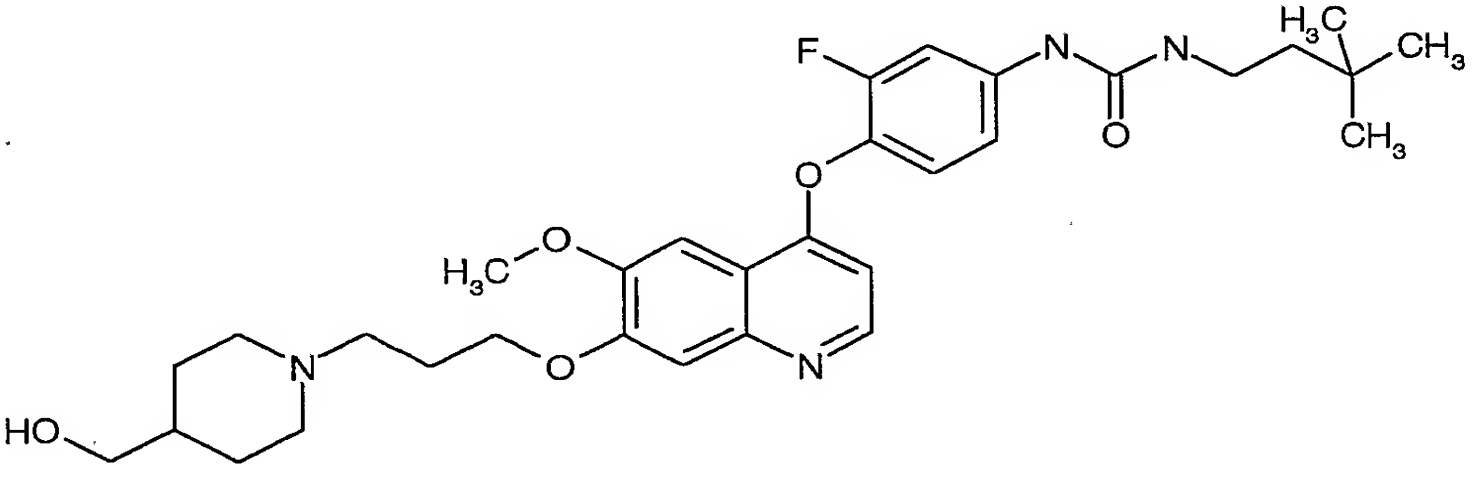
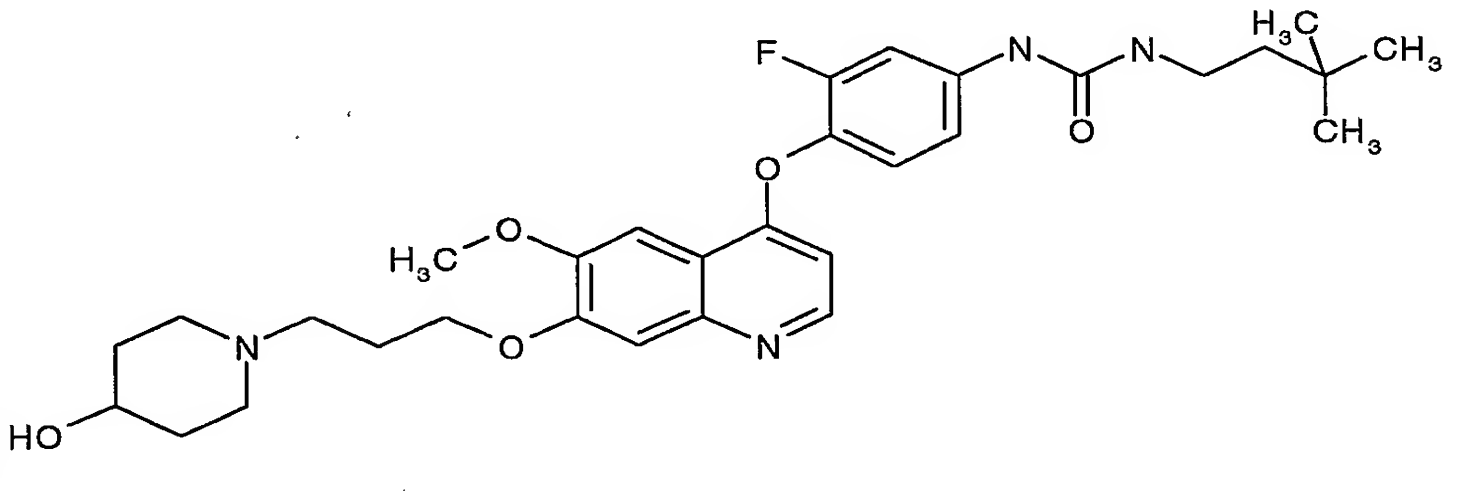
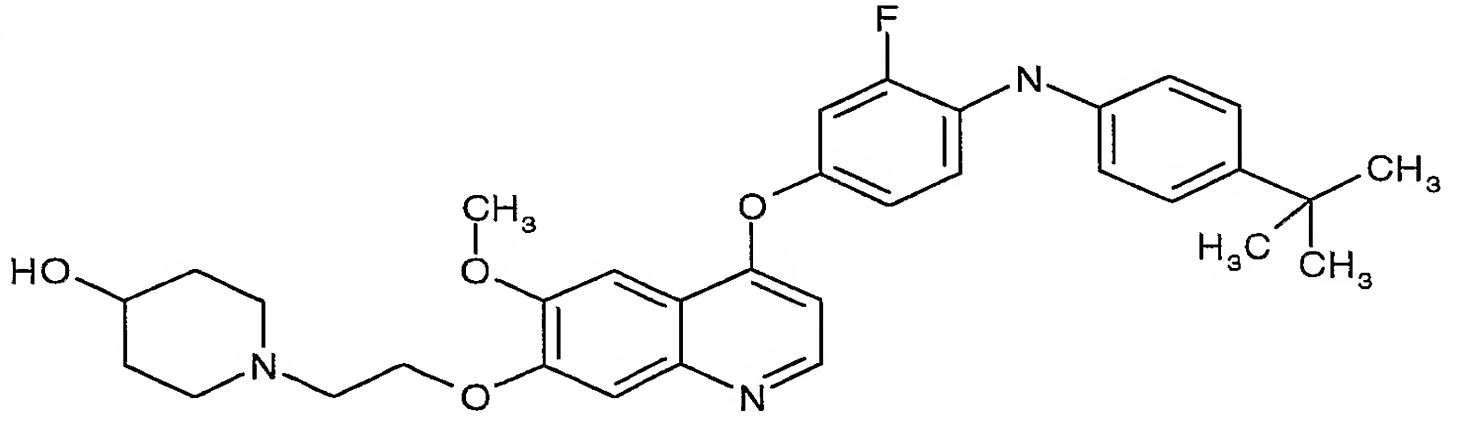
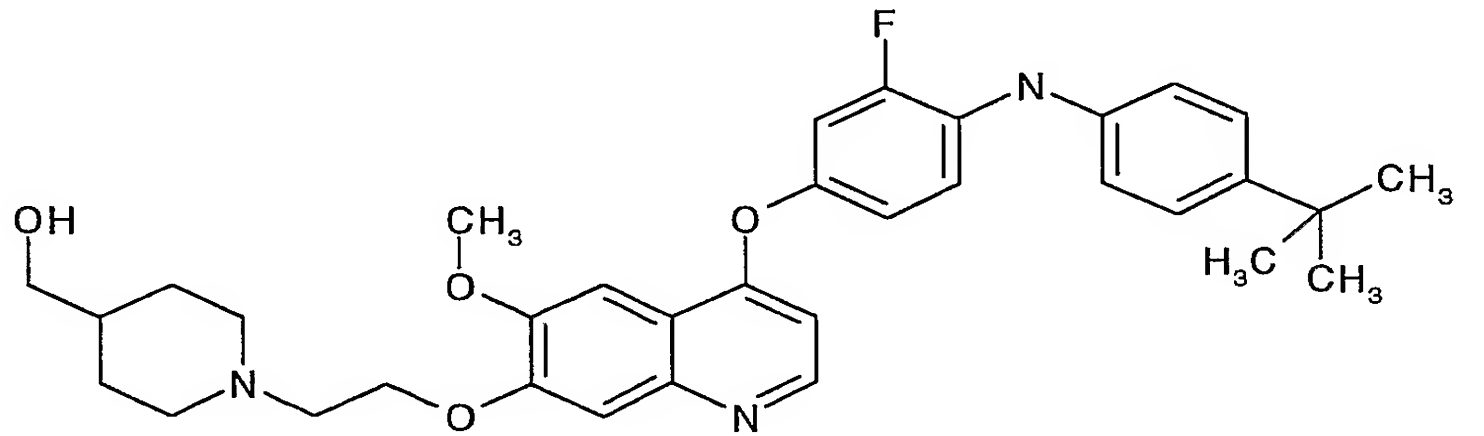
265	 ClH ClH
266	
267	
268	

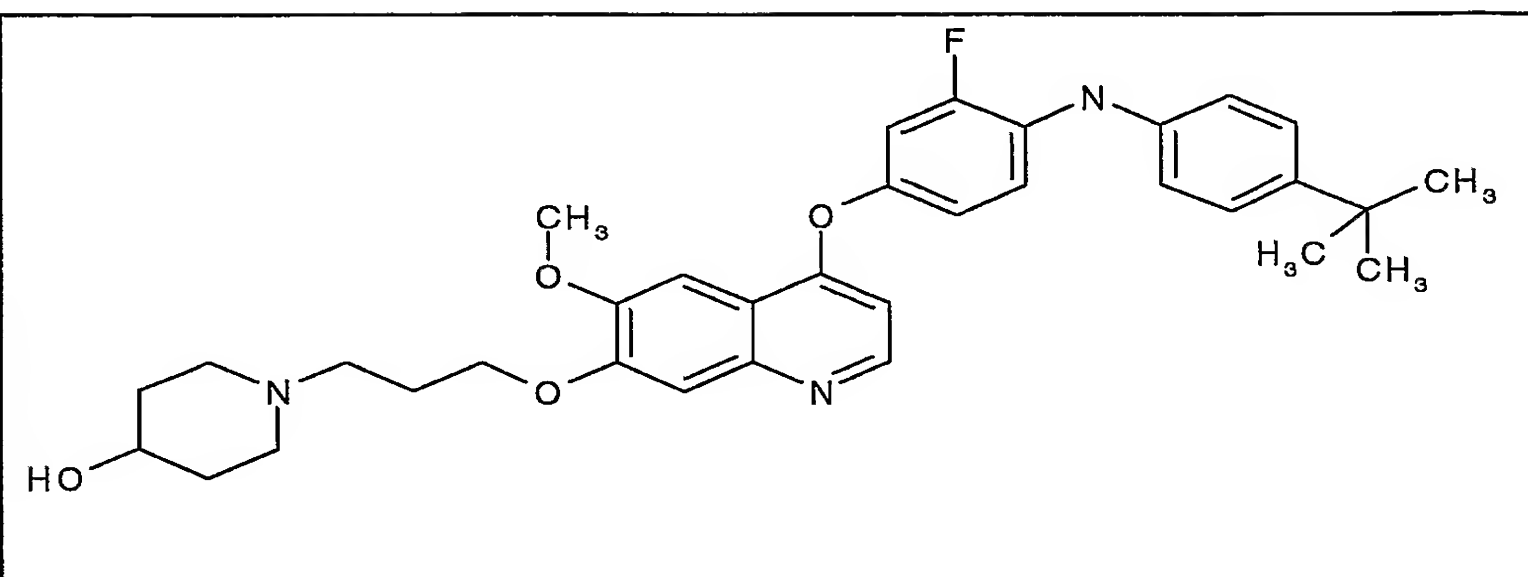
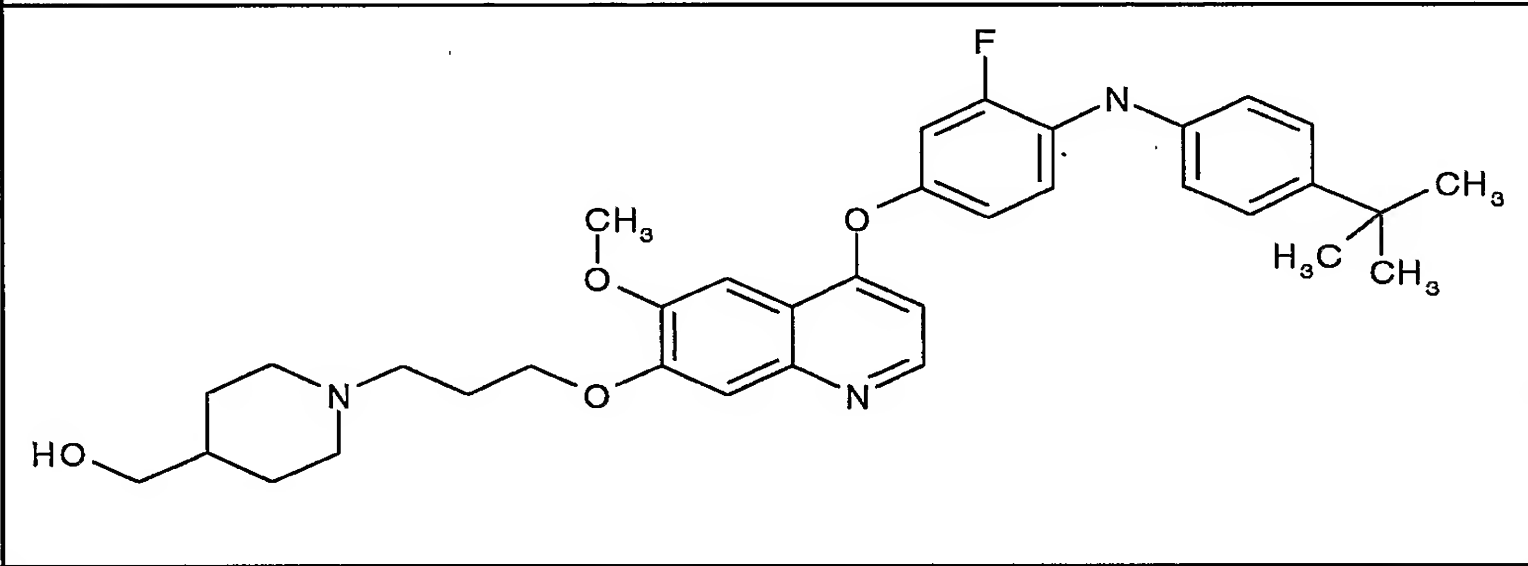
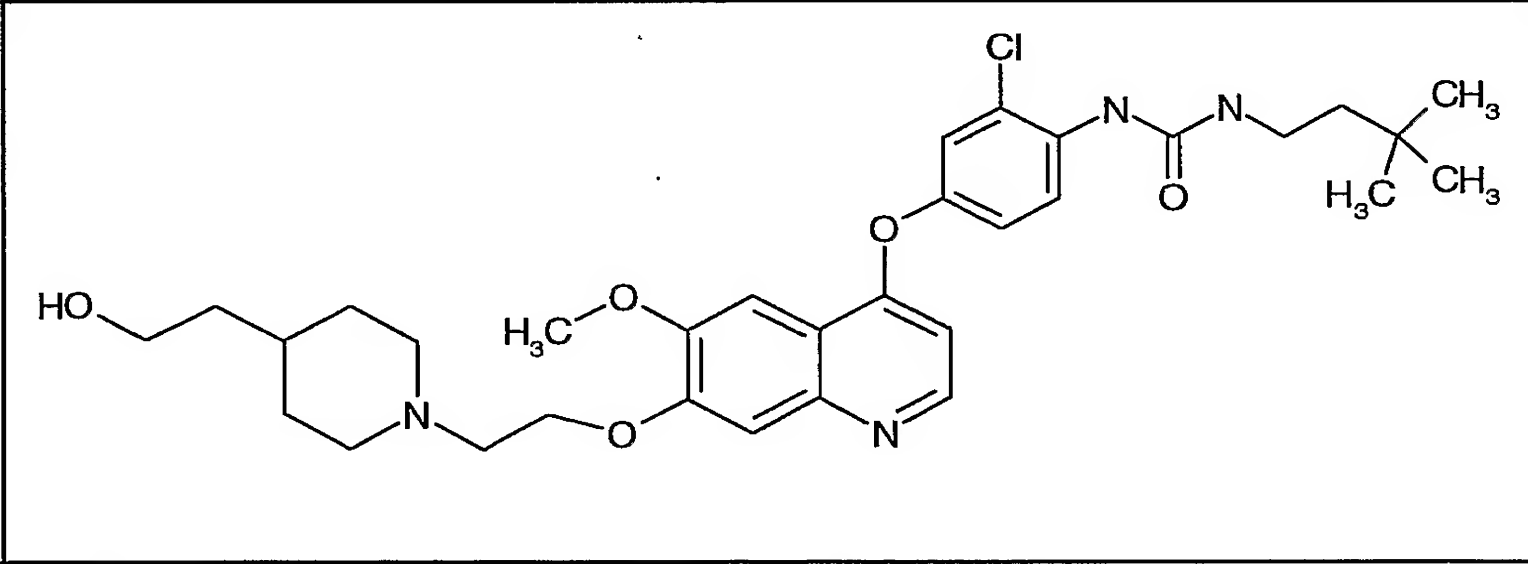
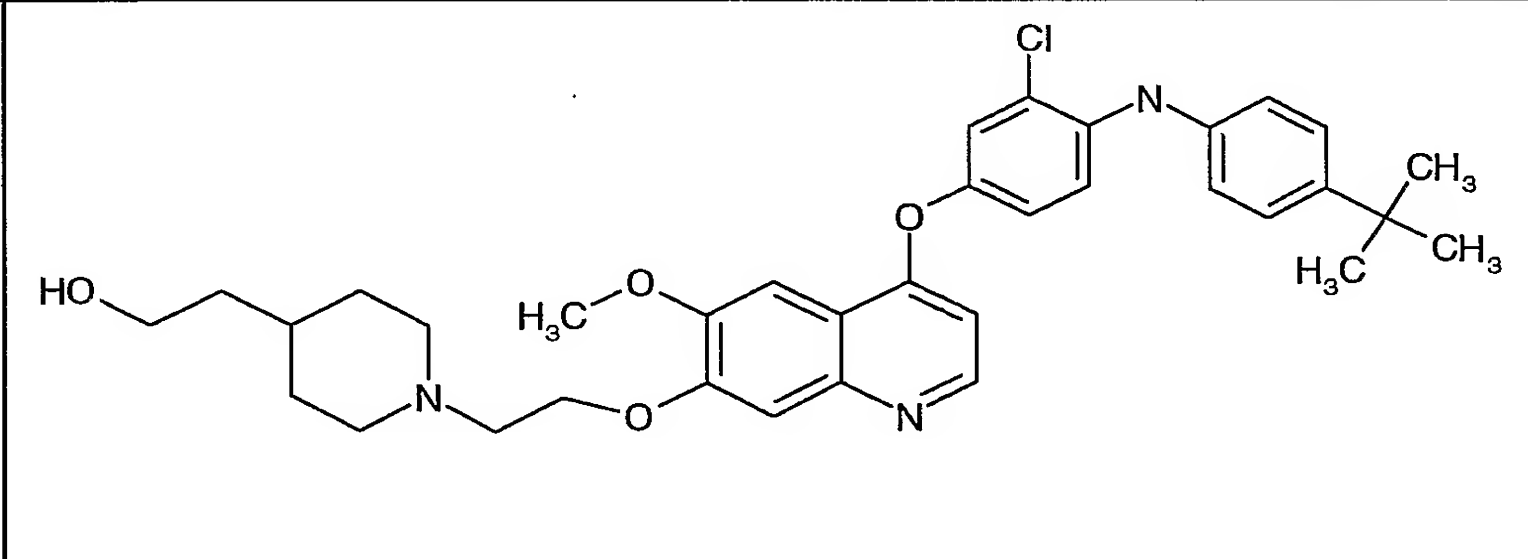
269	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCOC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=C3C=C(C=C3)OC)OC</chem>
270	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(N1C2=CC=C(C=C2)F)OC3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C5C(=C4)C(=CN5)C(=C6C=C(C=C6)OC)OC</chem>
271	 <chem>CC(C)(C)CN(C)CCOC1=CC=C2C(=C1)C(=CN2)C(=C3C=C(C=C3)OC)OC</chem>
272	 <chem>CC(C)(C)C1=CC=C(N1C2=CC=C(C=C2)F)OC3=CC=C(C=C3)OC4=CC=C5C(=C4)C(=CN5)C(=C6C=C(C=C6)OC)OC</chem>

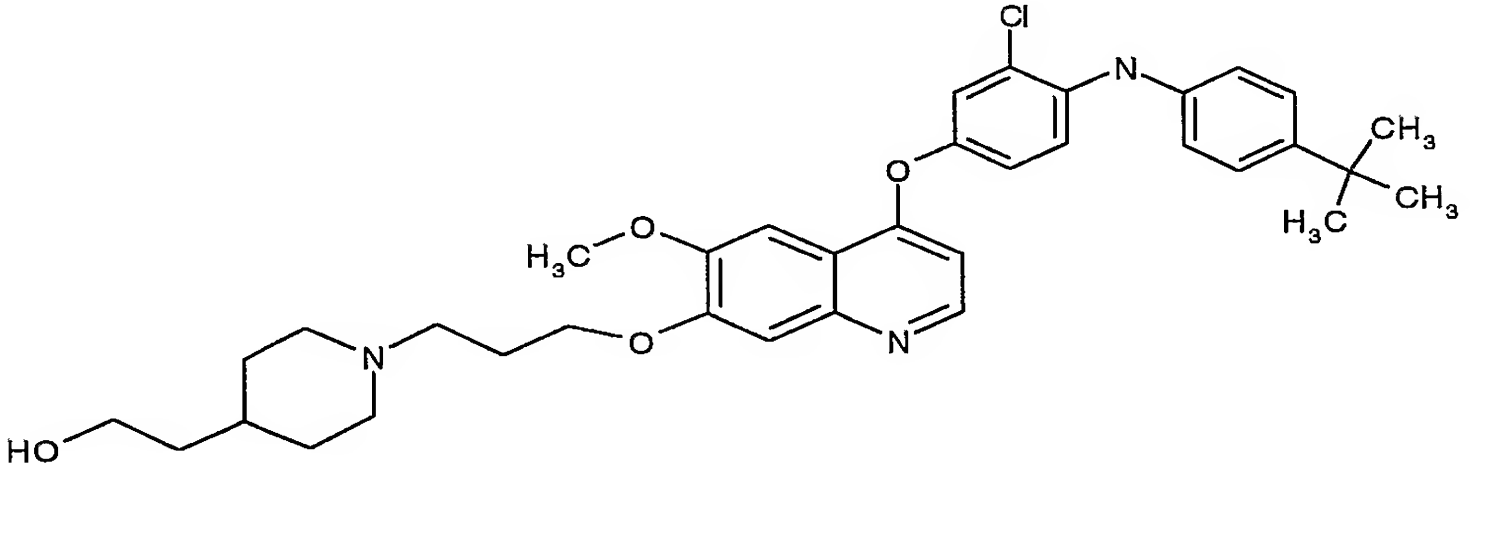
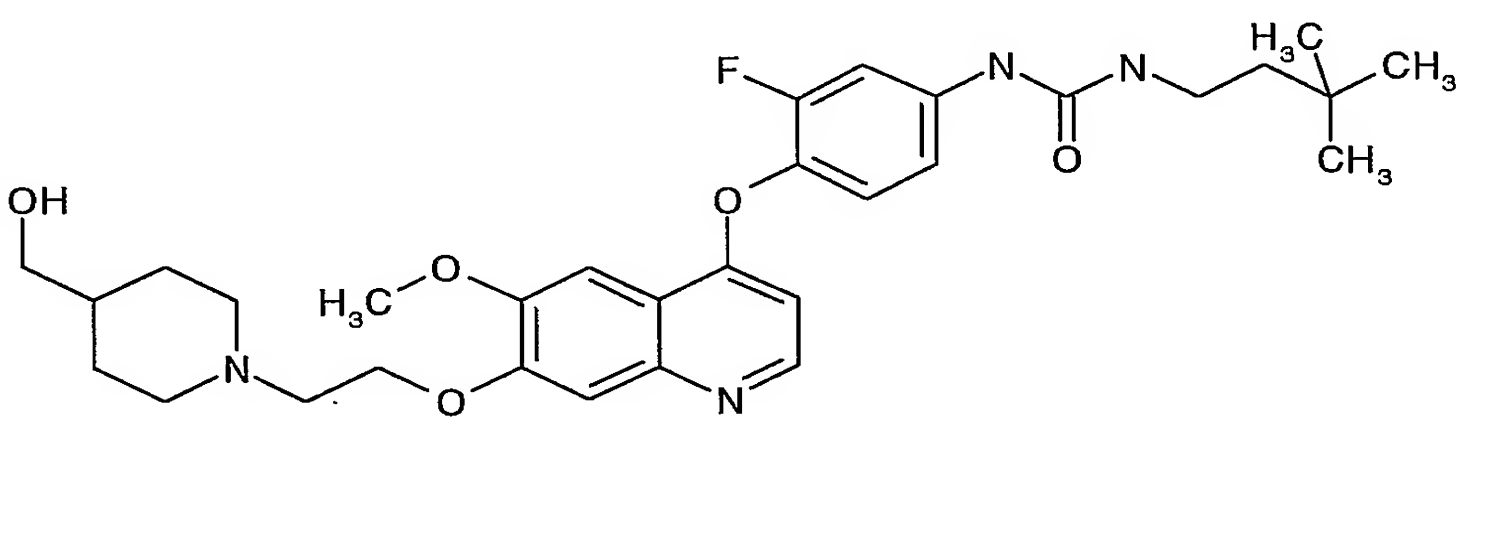
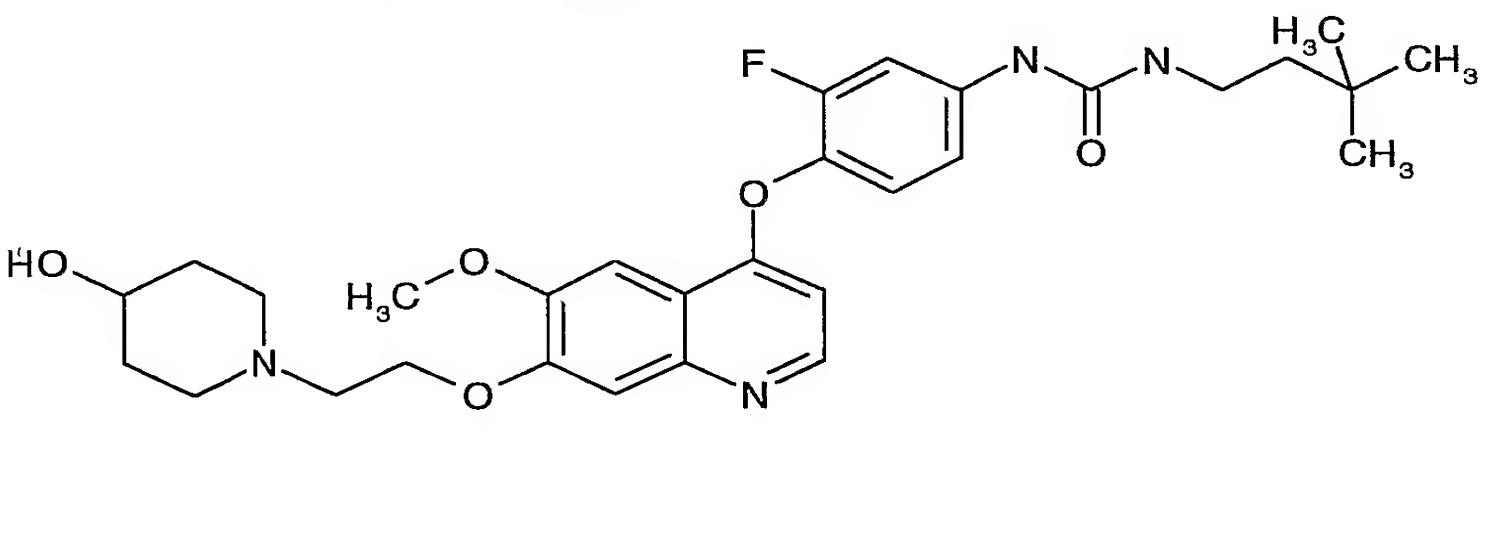
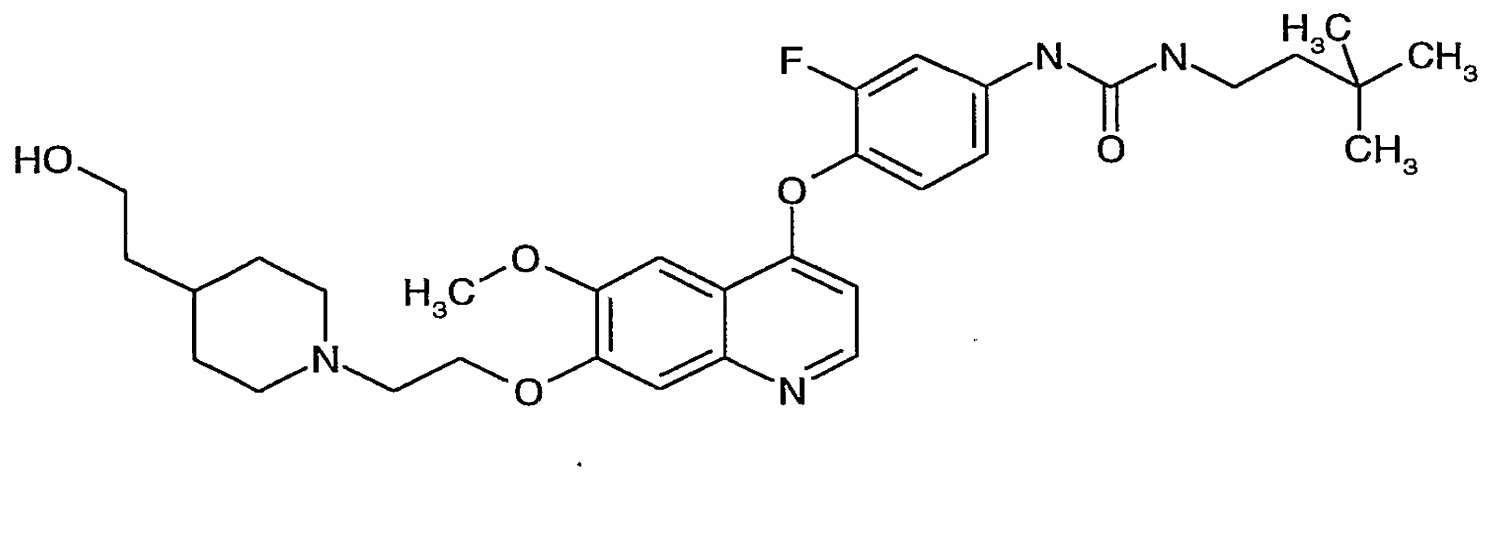
273	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(F)cc2Oc3ccc4nc5ccc(OC(=O)C6CCN(C6)CCO)cc5cc4)cc1</chem>
274	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3nc4ccc(OC)cc4cc3O)CCO</chem>
275	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3nc4ccc(OC)cc4cc3O)CCOCCN6CCCCC6CO</chem>
276	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Cl)cc2Oc3ccc4nc5ccc(OC)cc5cc4)cc1OCCCN6CCCCC6O</chem>

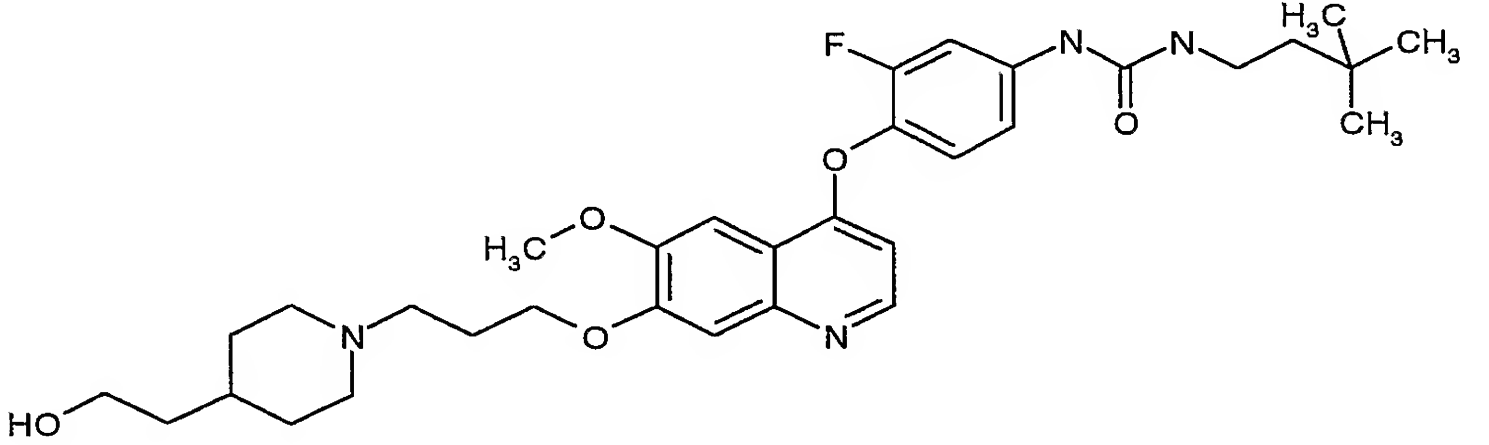
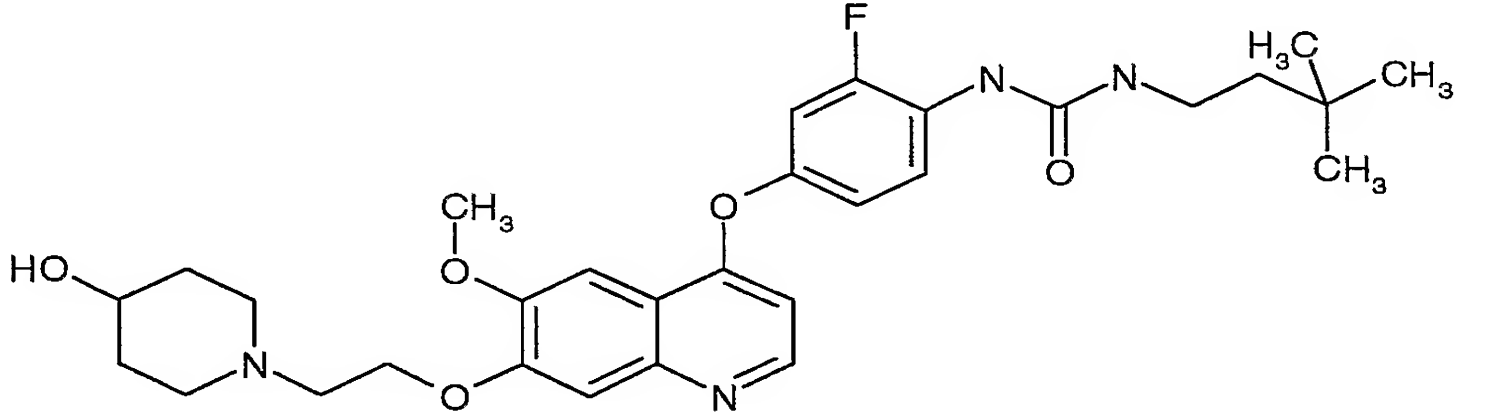
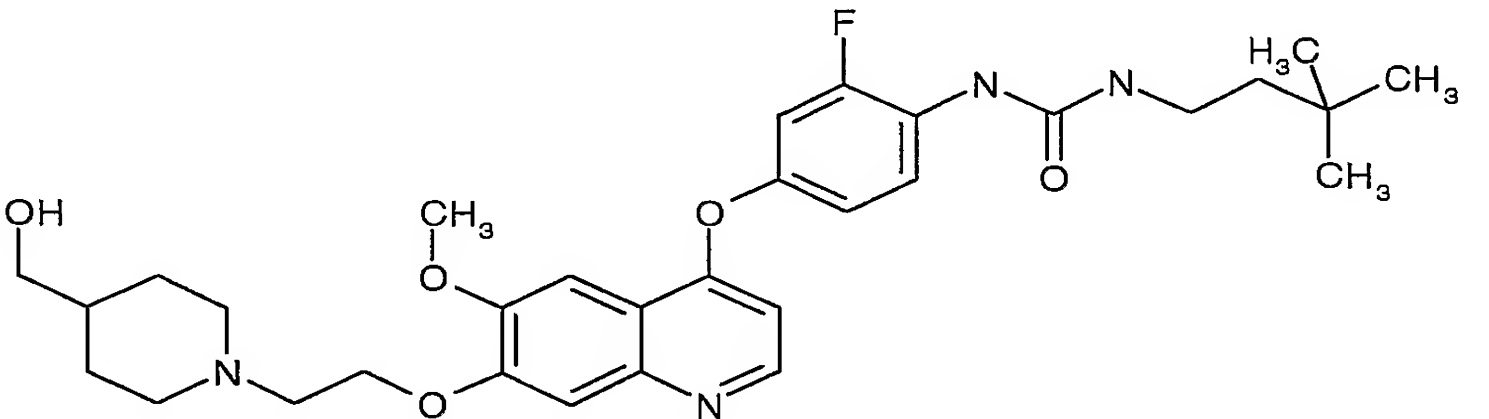
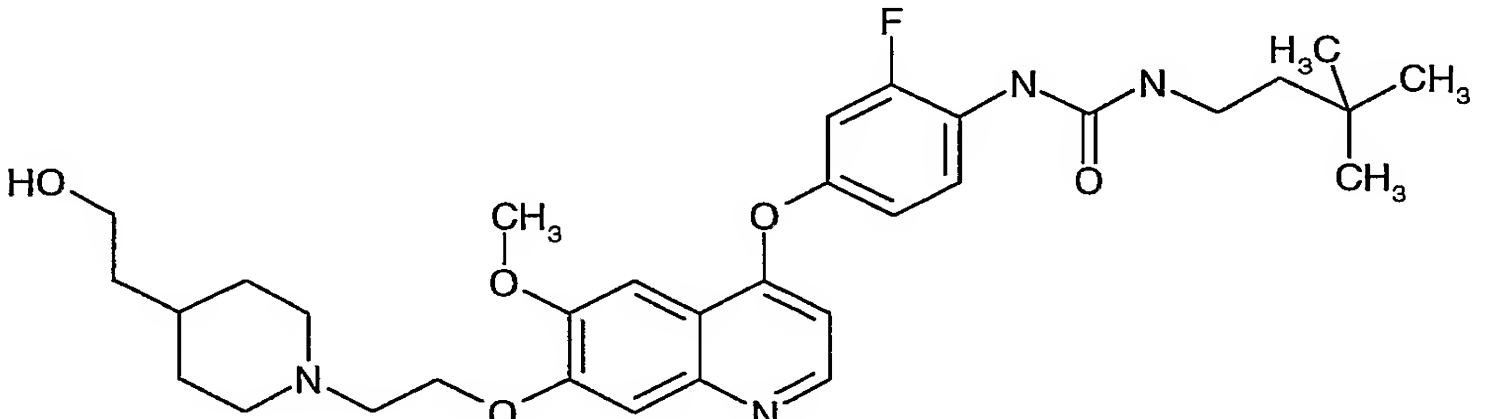
277	 <chem>COc1ccc2nc(CCOCCN3CCCCC3CO)c3cc(OC4=CC=C(C(C)(C)C)N4C5=CC=CC=C5C5=CC(=C)C=C5Cl)cc32</chem>
278	 <chem>COc1ccc2nc(CCOCCN3CCCCC3O)c3cc(OC4=CC=C(C(C)(C)C)N4C5=CC=CC=C5C5=CC(=C)C=C5Cl)cc32</chem>
279	 <chem>COc1ccc2nc(CCOCCN3CCCCC3CO)c3cc(OC4=CC=C(C(C)(C)C)N4C5=CC=CC=C5C5=CC(=C)C=C5Cl)cc32</chem>
280	 <chem>COc1ccc2nc(CCOCCN3CCCCC3OC)c3cc(OC4=CC=C(C(C)(C)C)N4C5=CC=CC=C5C5=CC(=C)C=C5Cl)cc32</chem>

281	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCCOc2cc3c(cc2)nc(Cc4ccc(Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)cc5)cc4)c3OC</chem>
282	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCCOc2cc3c(cc2)nc(Cc4ccc(Oc5ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc5)cc4)c3OC</chem>
283	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCCOc2cc3c(cc2)nc(Cc4ccc(Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)cc5)cc4)c3OC</chem>
284	 <chem>COCC1CCN(CC1)CCCOc2cc3c(cc2)nc(Cc4ccc(Oc5ccc(Nc6ccc(C(C)(C)C)cc6)cc5)cc4)c3OC</chem>

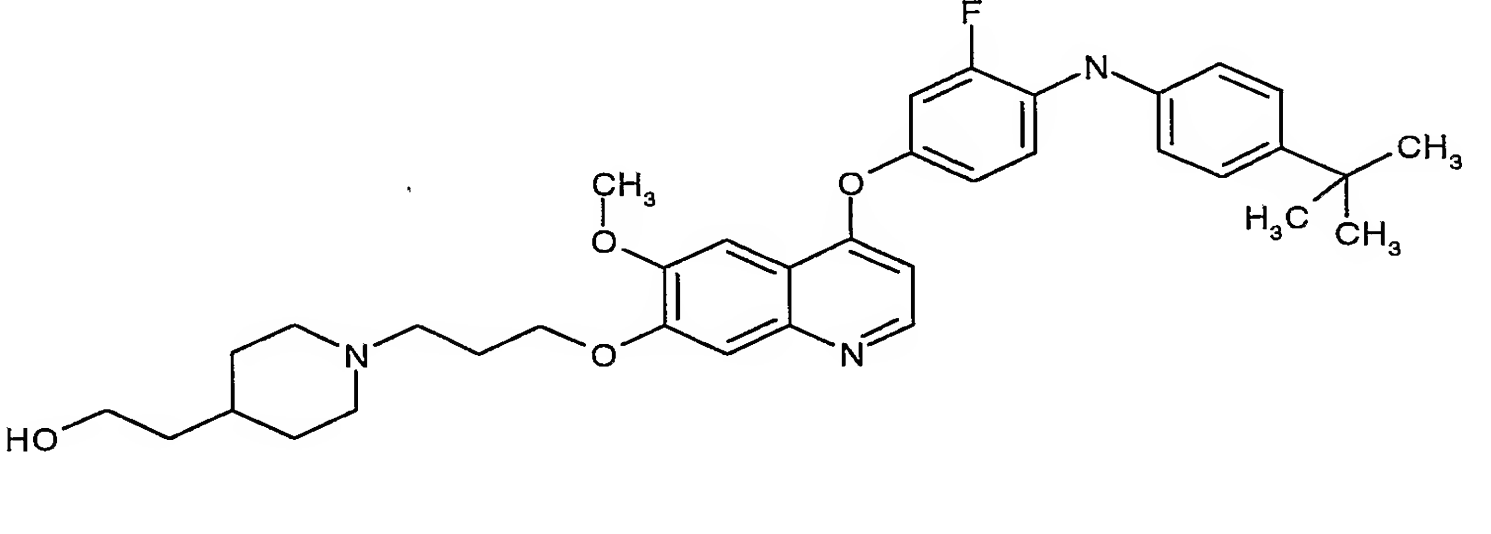
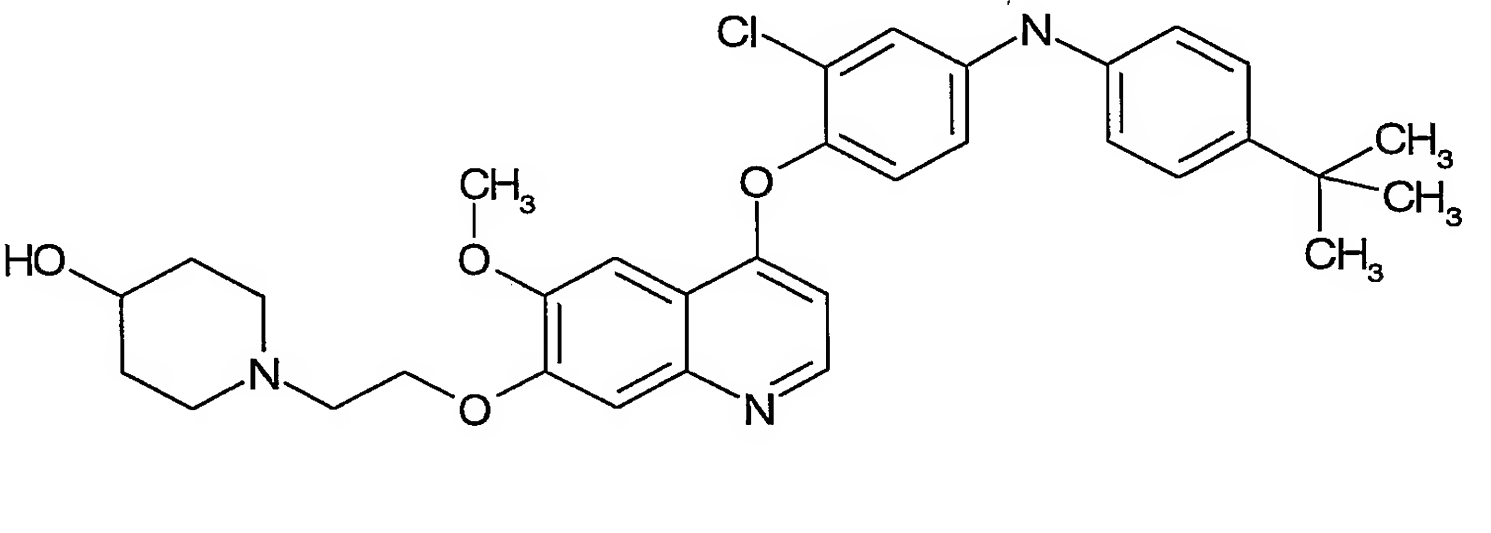
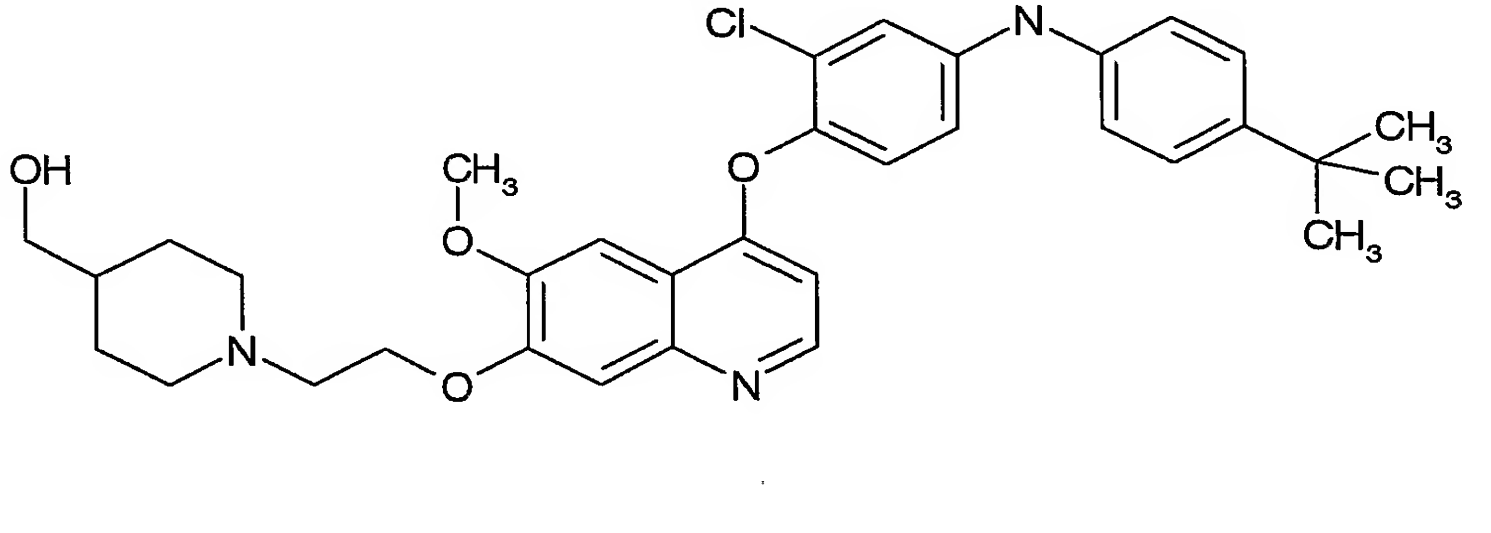
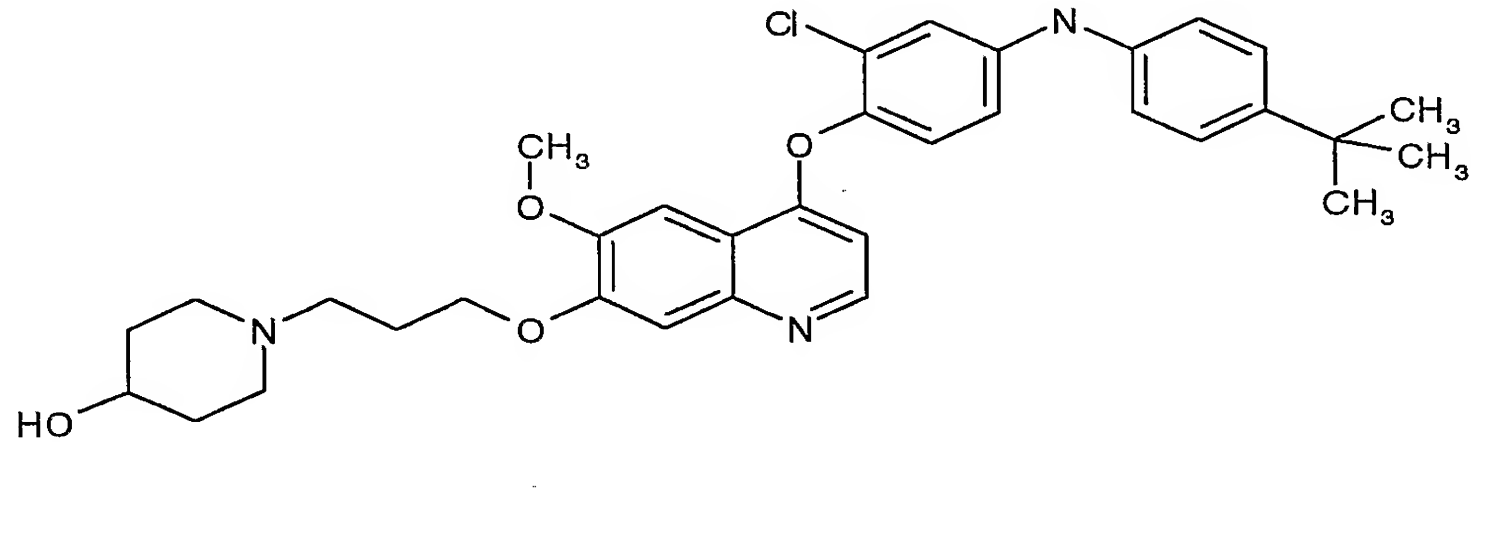
285	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN4CCCCC4CO)cc1</chem>
286	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN4CCCCC4O)cc1</chem>
287	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN4CCCCC4O)c(F)c1</chem>
288	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN4CCCCC4CO)c(F)c1</chem>

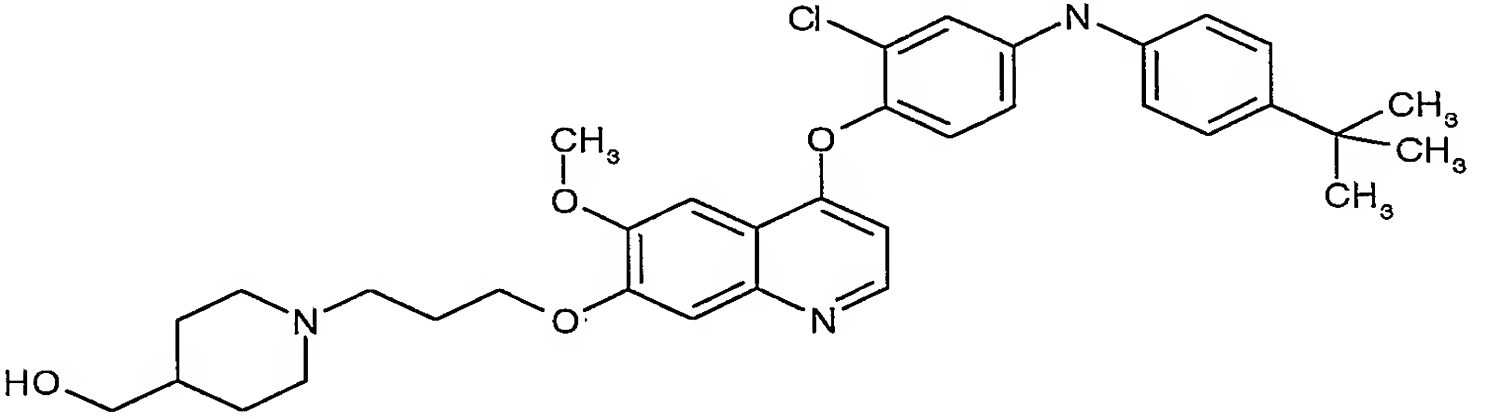
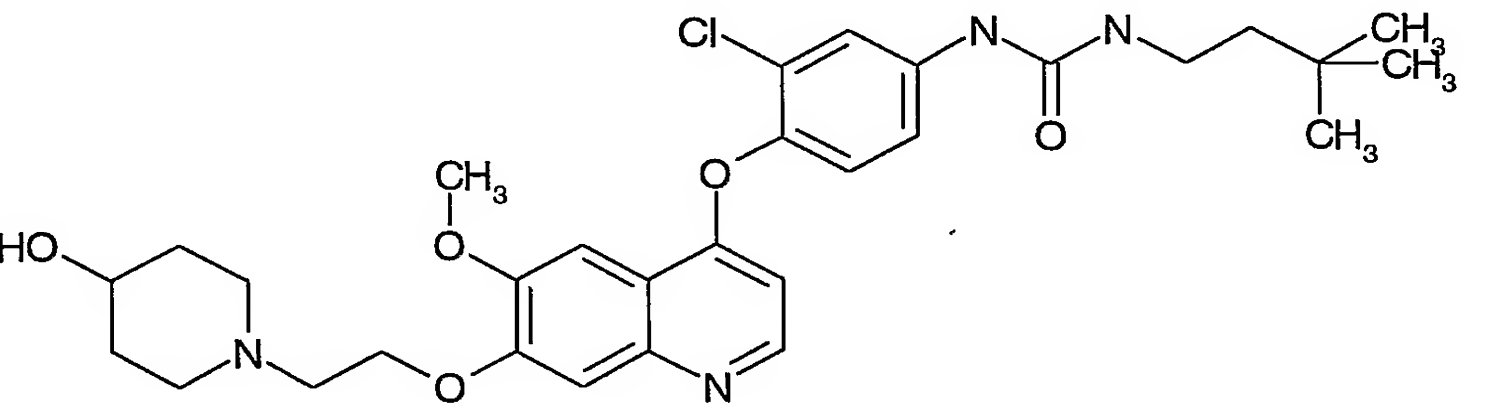
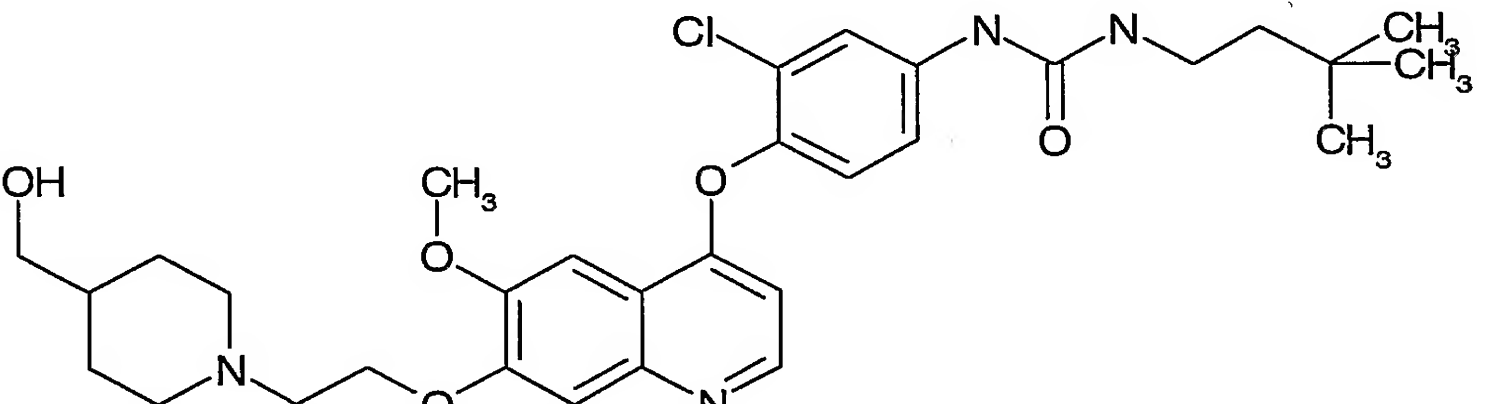
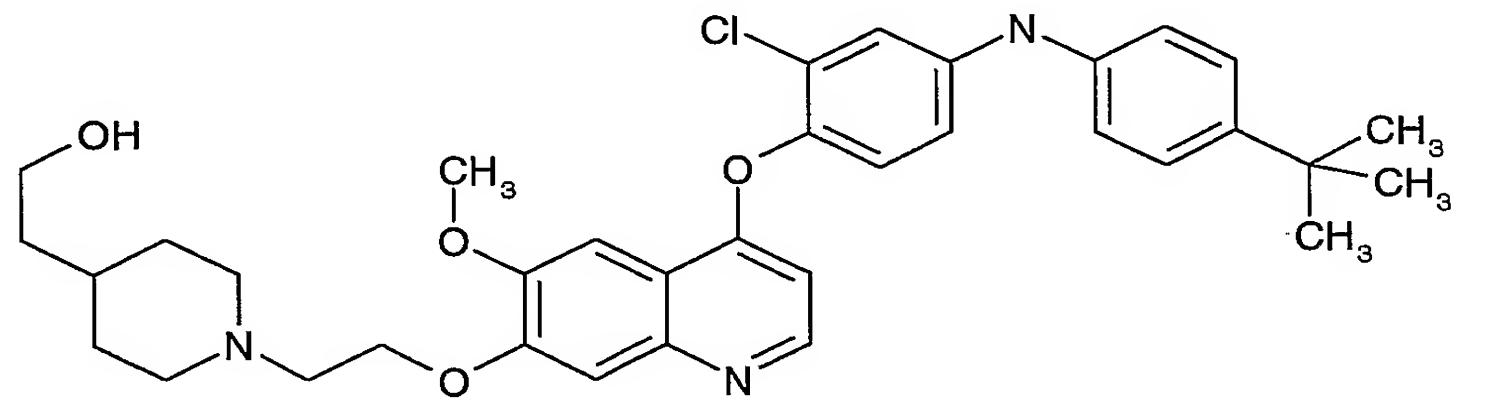
289	 <chem>COc1ccc2nc(COC3CCCN(C3)CCO)ccc2c1Oc4ccc(NC5C(C)(C)C)cc4</chem>
290	 <chem>COc1ccc2nc(COC3CCN(C3)CCO)ccc2c1Oc4ccc(NC5C(C)(C)C)cc4</chem>
292	 <chem>COc1ccc2nc(COC3CCN(C3)CCO)ccc2c1Oc4ccc(NC(=O)NCC5C(C)(C)C)cc4</chem>
293	 <chem>COc1ccc2nc(COC3CCN(C3)CCO)ccc2c1Oc4ccc(NC5C(C)(C)C)cc4</chem>

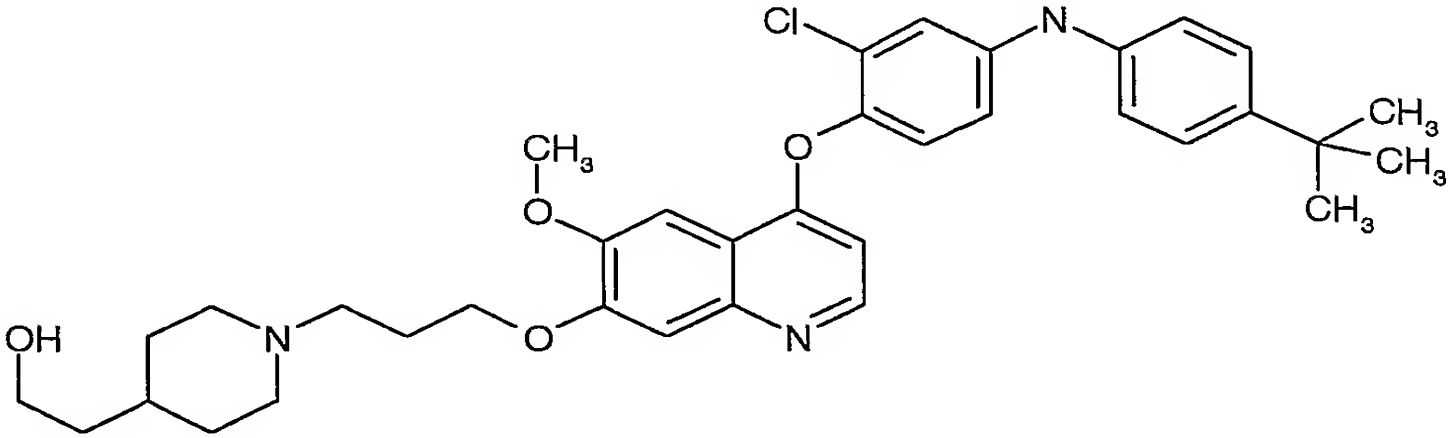
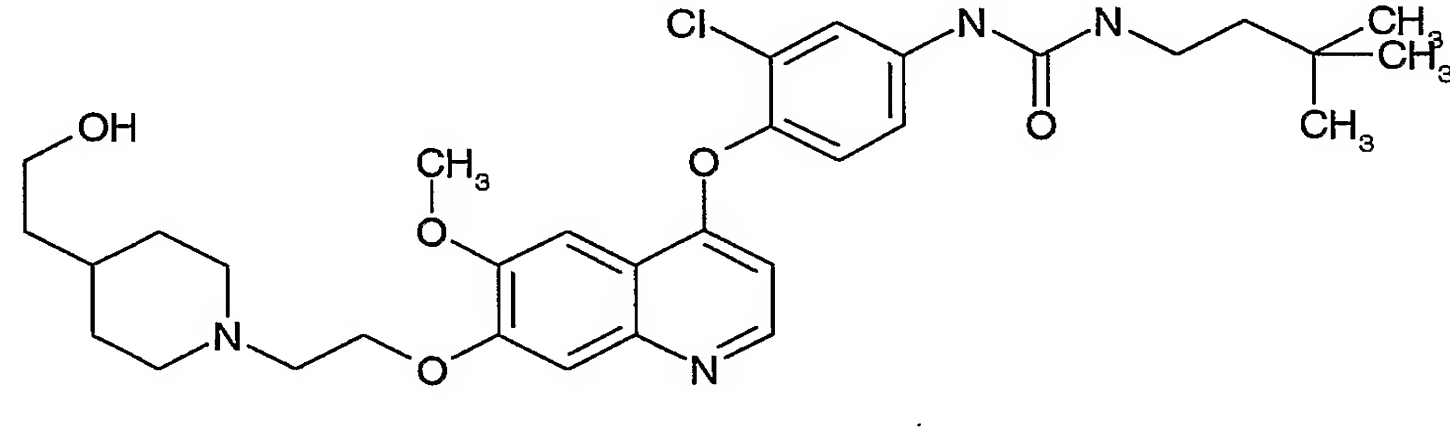
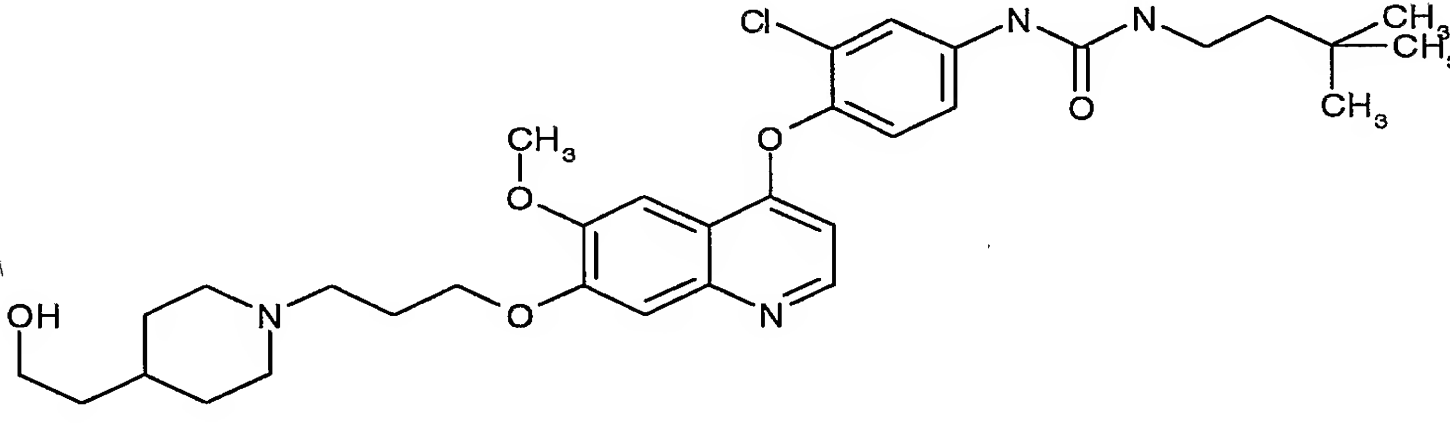
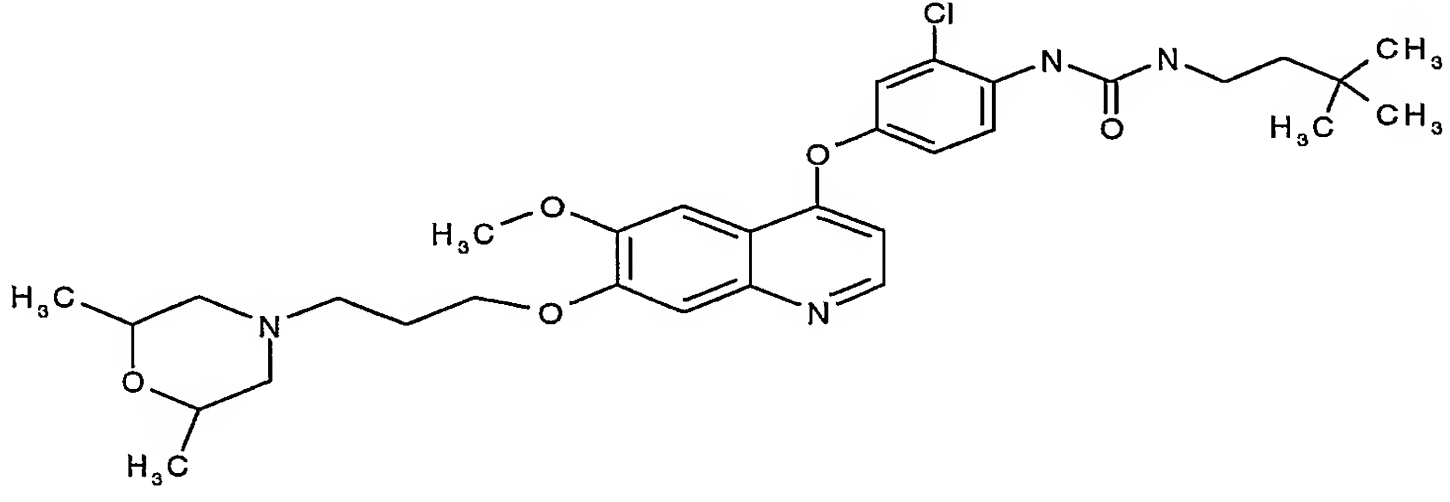
294	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Cl)cc2)cc1Oc3cc4nc5ccc(OC)c5cc4cc3OCCN6CCCCC6</chem>
295	 <chem>CC(C)C(C)CN(C(=O)Nc1ccc(F)cc1)Oc2cc3nc4ccc(OC)c4cc3cc2OCCN5CCCCC5CO</chem>
296	 <chem>CC(C)C(C)CN(C(=O)Nc1ccc(F)cc1)Oc2cc3nc4ccc(OC)c4cc3cc2OCCN5CCCCC5O</chem>
297	 <chem>CC(C)C(C)CN(C(=O)Nc1ccc(F)cc1)Oc2cc3nc4ccc(OC)c4cc3cc2OCCN5CCCCC5CO</chem>

298	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1</chem>
299	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1</chem>
300	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1</chem>
301	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN3CCCOc4ccc5c(c2)nc6ccc(OC)c65)cc4)cc1</chem>

302	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(F)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)C(OC)=C4)OCCCN5CCCCC5O</chem>
303	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(F)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)C(OC)=C4)OCCCN5CCCCC5CO</chem>
304	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)c1ccc(F)cc1)Oc2ccc(Oc3cc4c(cnc3)C(OC)=C4)OCCCN5CCCCC5CO</chem>
305	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(F)cc2Oc3cc4c(cnc3)C(OC)=C4)OCCCN5CCCCC5CO</chem>

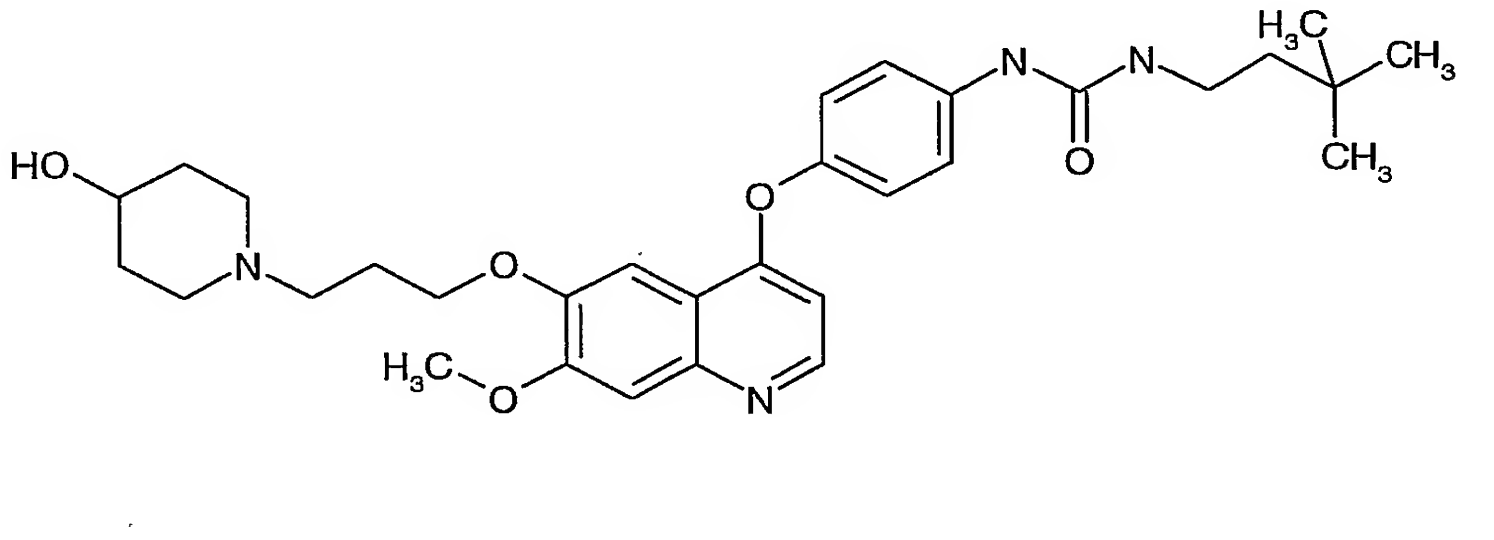
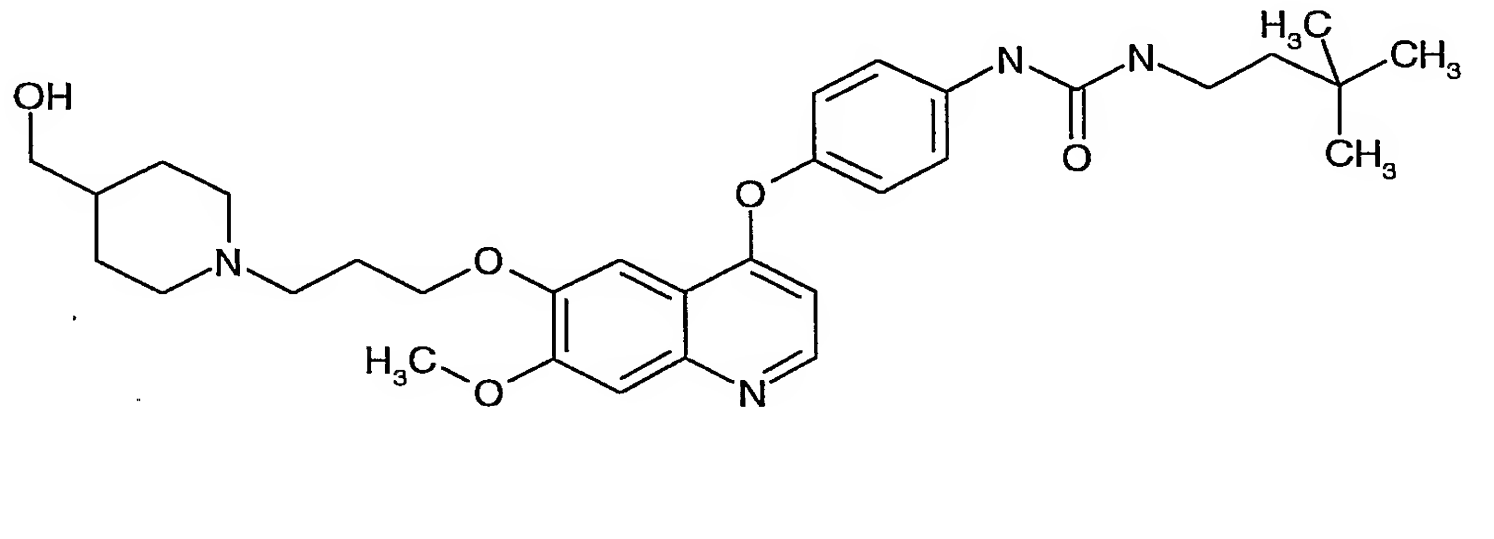
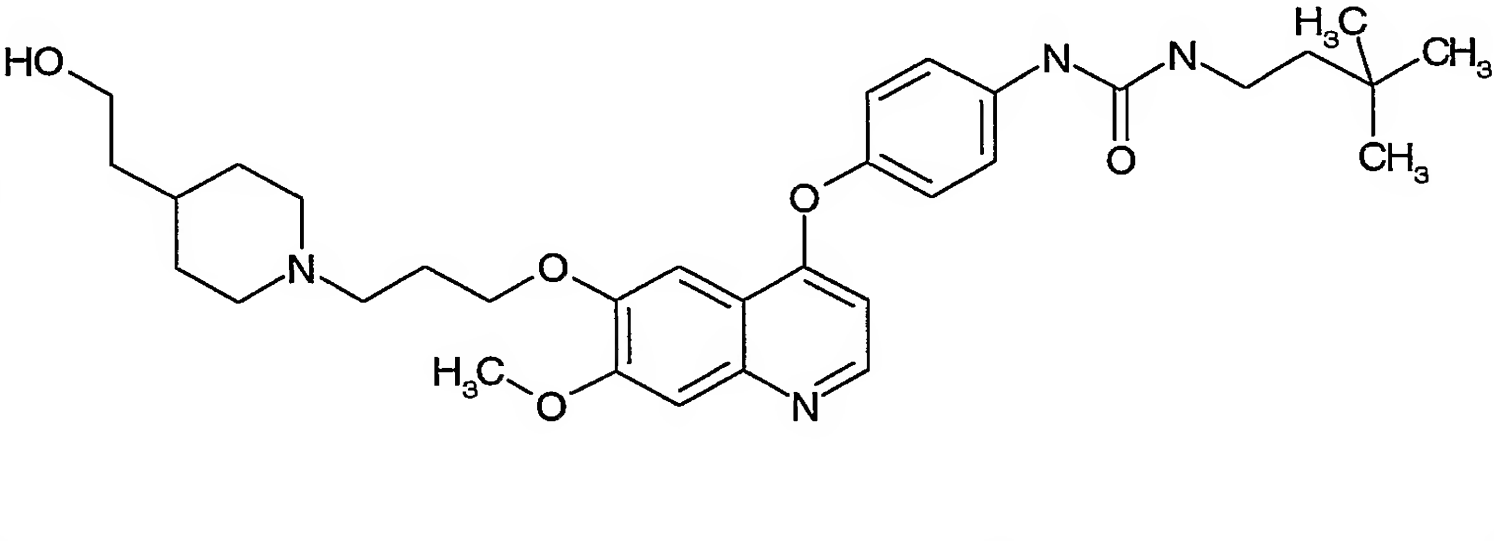
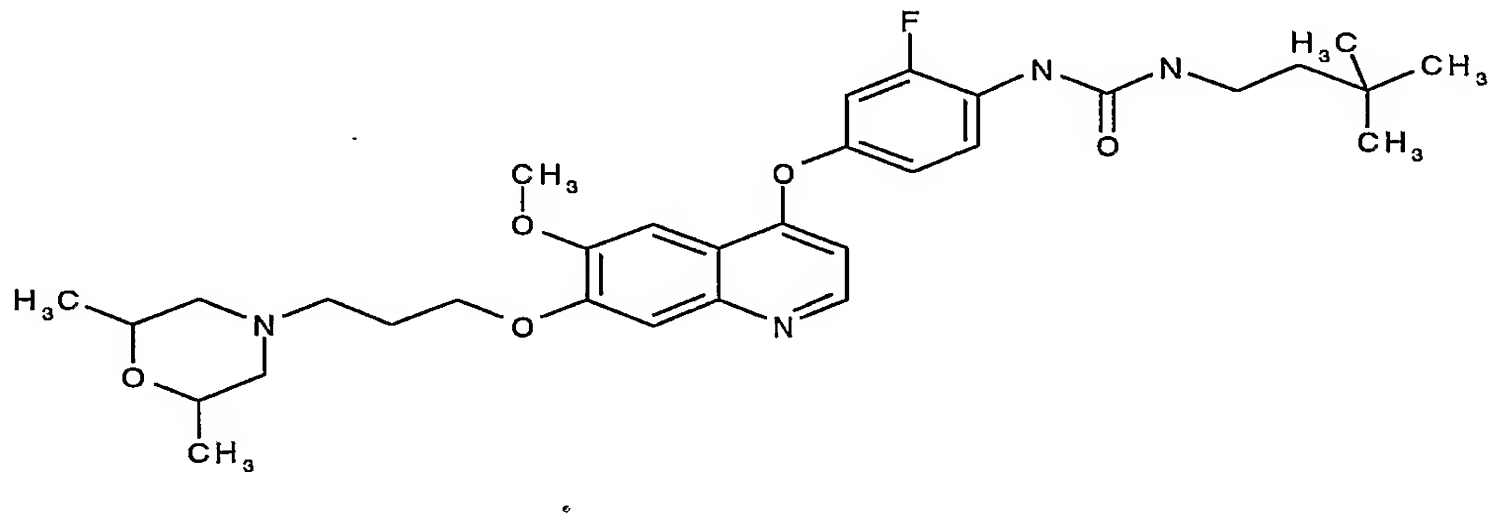
306	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(OC3=CC=C4C(=C3)N=CC=C4C(=C5C=CC(OC5)OCCN6CCCCC6)C=C5)cc2)cc1</chem>
307	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(OC3=CC=C4C(=C3)N=CC=C4C(=C5C=CC(OC5)OCCN6CCCCC6)C=C5)cc2)cc1</chem>
308	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(OC3=CC=C4C(=C3)N=CC=C4C(=C5C=CC(OC5)OCCN6CCCCC6CO)C=C5)cc2)cc1</chem>
309	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(OC3=CC=C4C(=C3)N=CC=C4C(=C5C=CC(OC5)OCCN6CCCCC6)C=C5)cc2)cc1</chem>

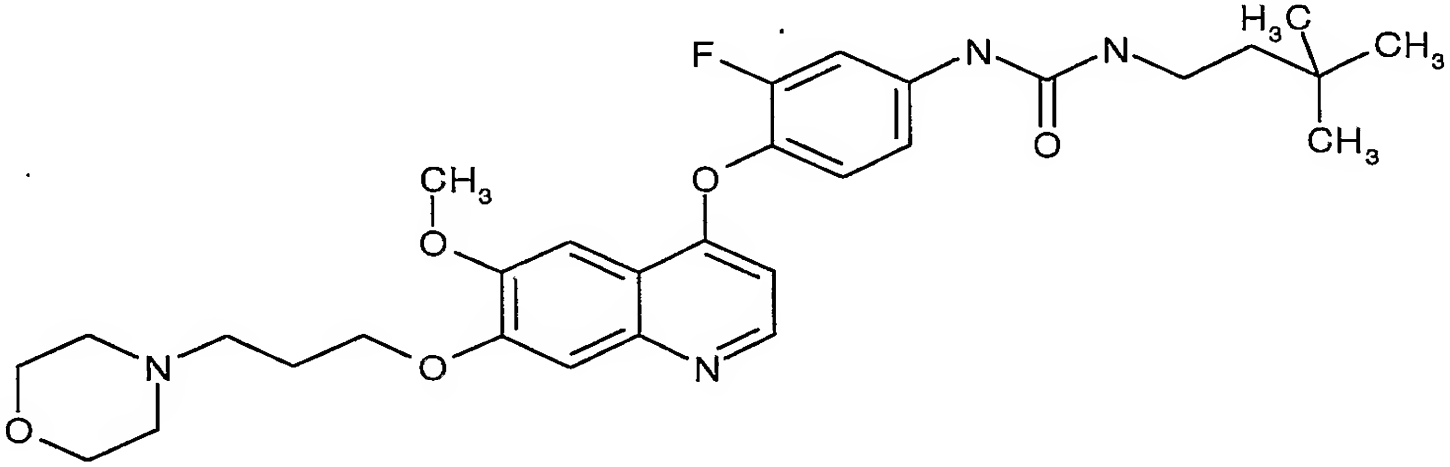
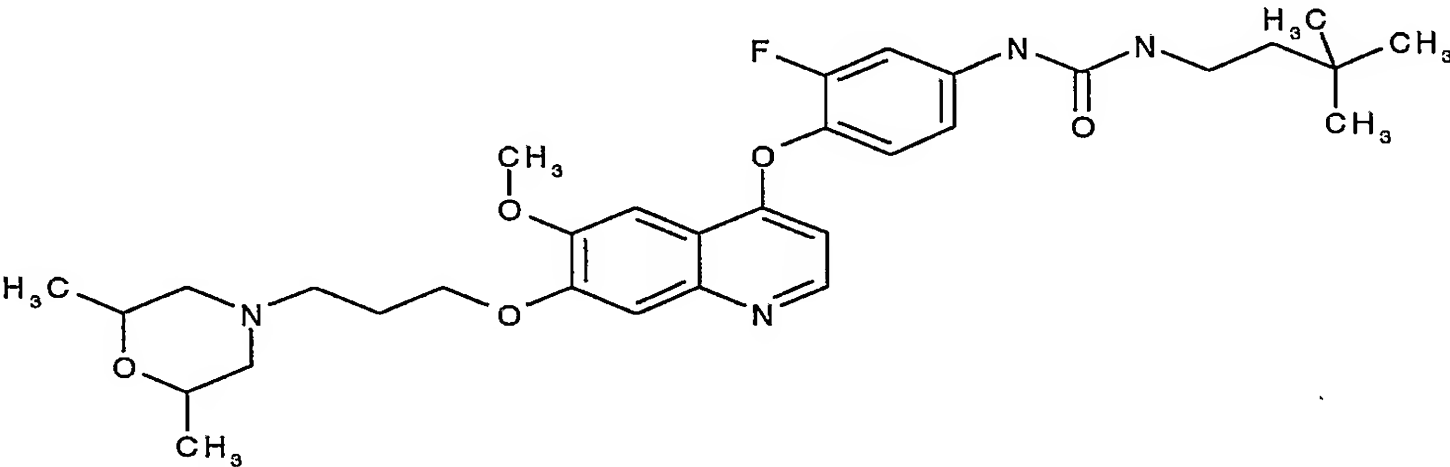
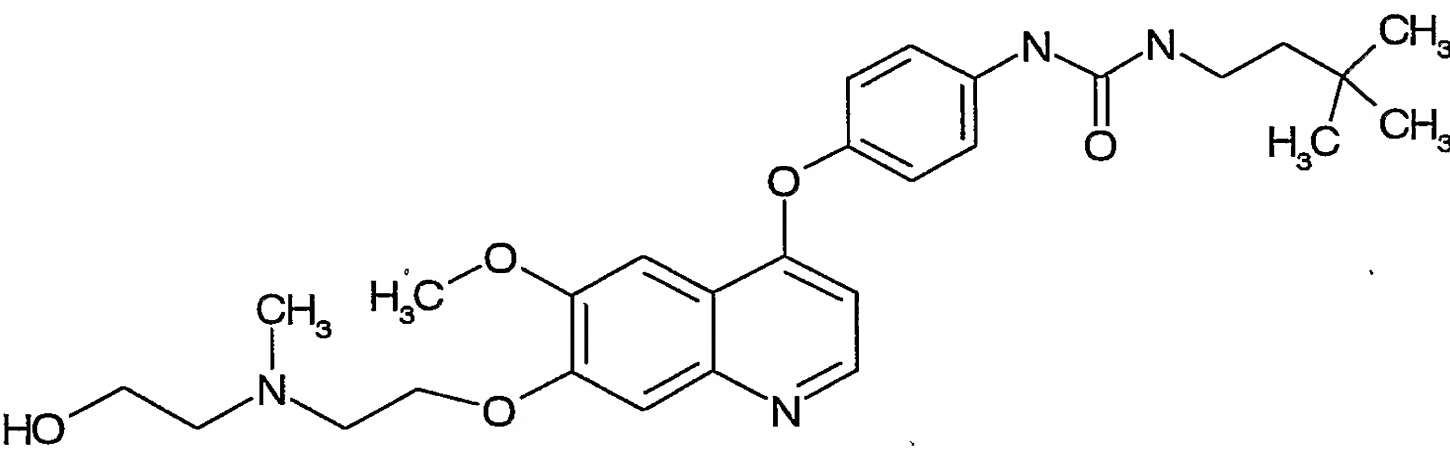
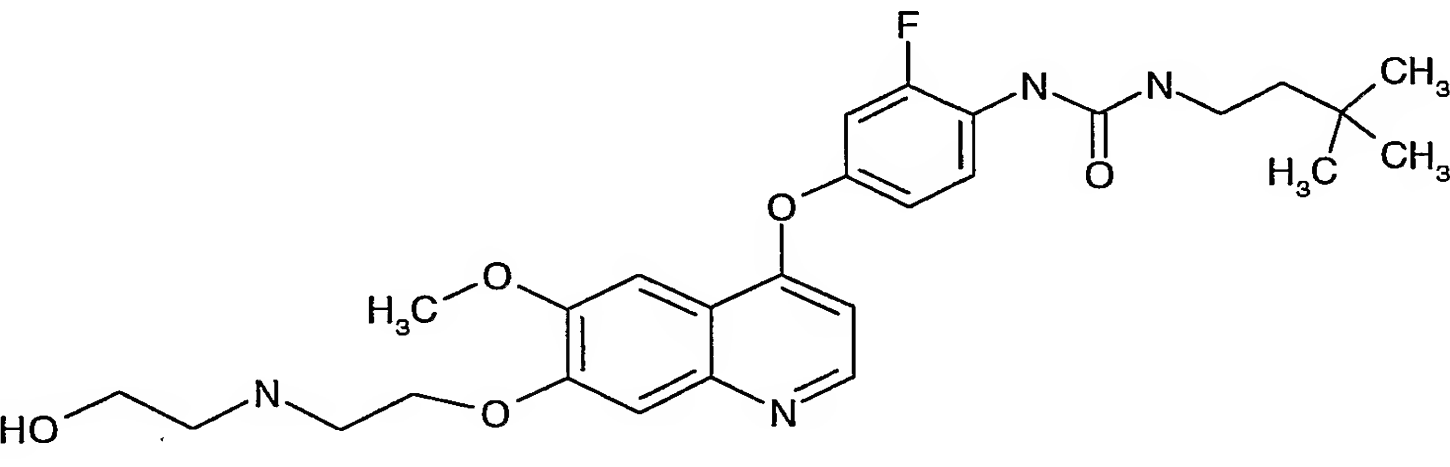
310	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Cl)cc2)cc1Oc3cc4nc5ccc(OC)c(OC6CCN(CCCOCC6)c7ccccc7)c5cc4cc3</chem>
311	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)CCOc2cc3cc4nc5ccc(OC)c(OC6CCN(CCCOCC6)c7ccccc7)c5cc4cc3</chem>
312	 <chem>CC(C)(C)CN(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)CCOc2cc3cc4nc5ccc(OC)c(OC6CCN(CCCOCC6)c7ccccc7)c5cc4cc3</chem>
313	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Cl)cc2)cc1Oc3cc4nc5ccc(OC)c(OC6CCN(CCCOCC6)c7ccccc7)c5cc4cc3</chem>

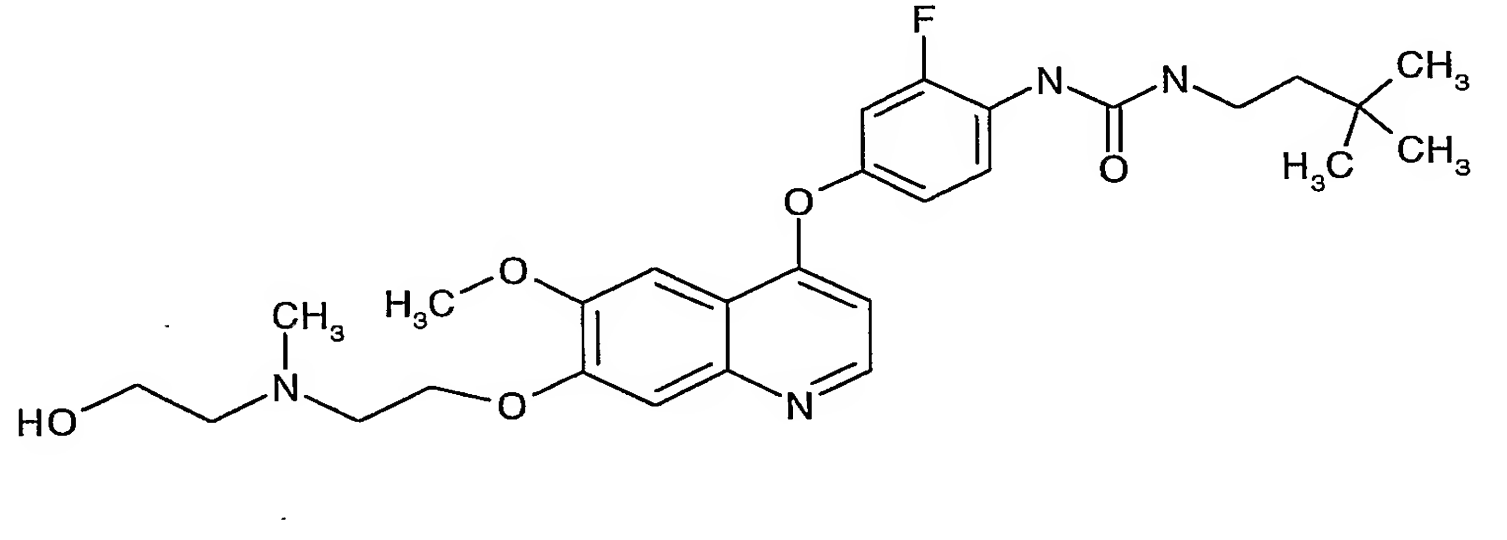
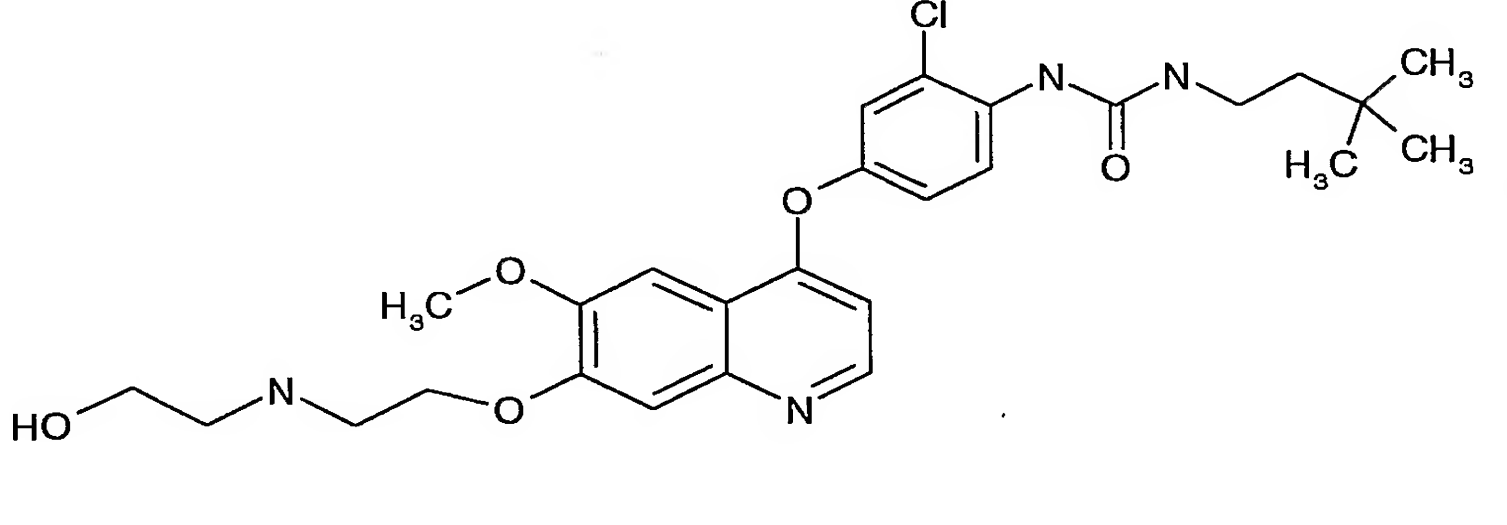
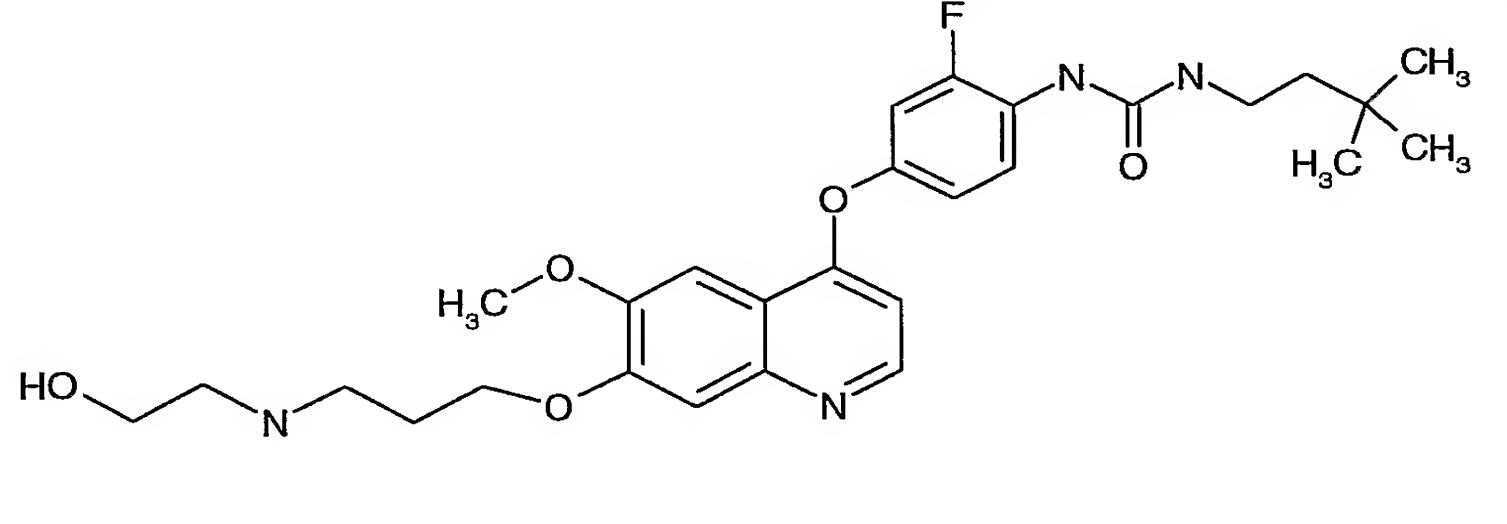
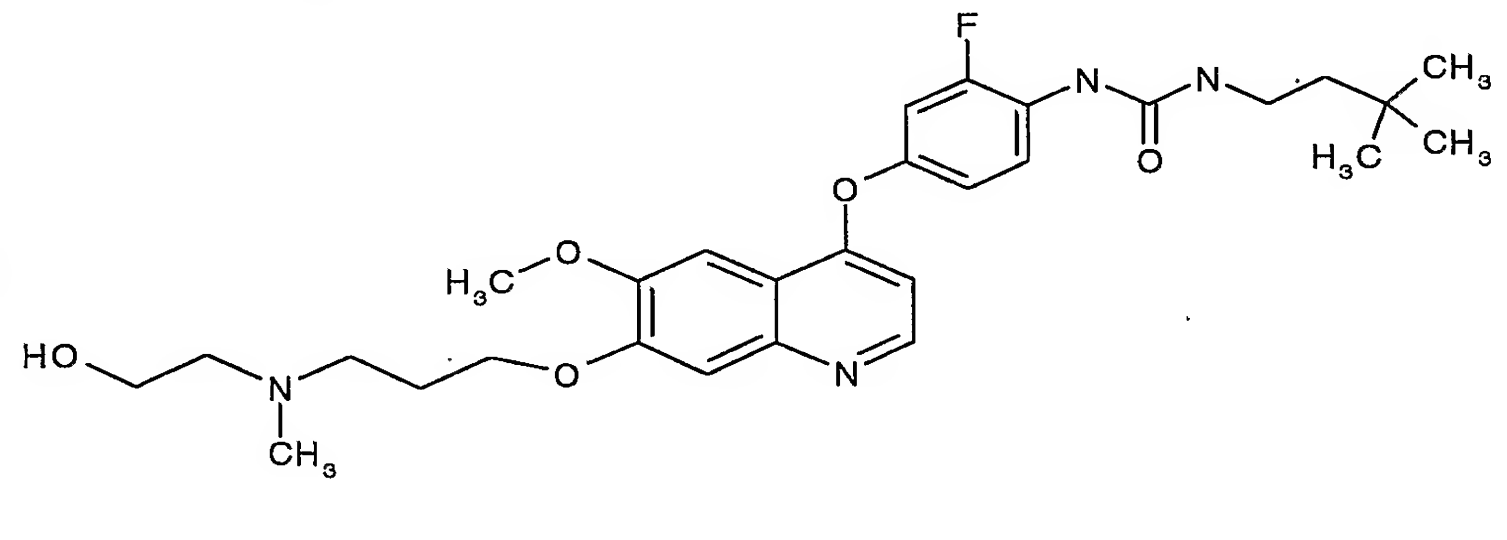
314	
315	
316	
317	

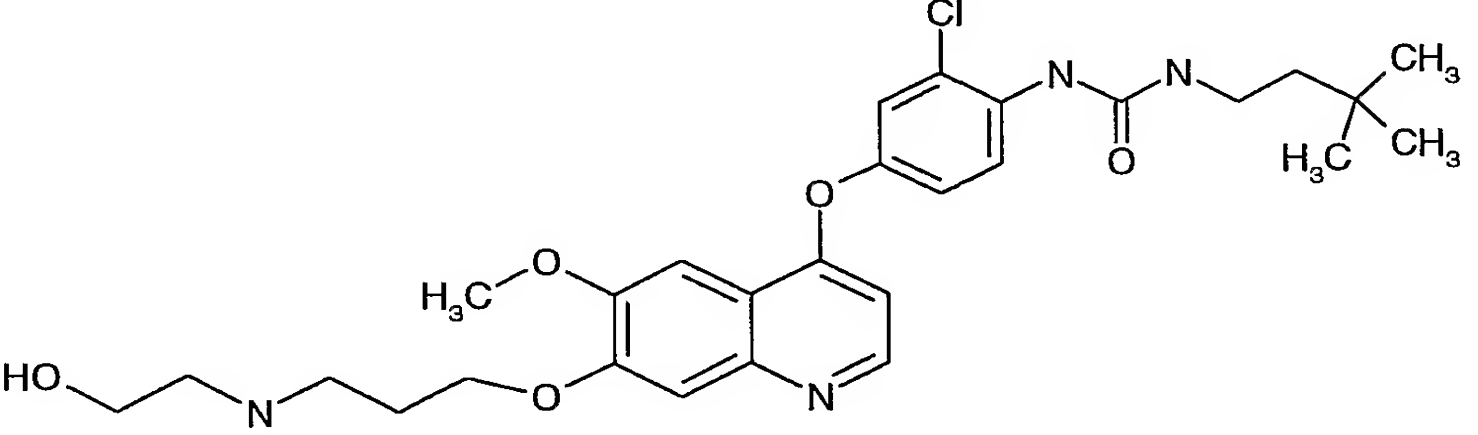
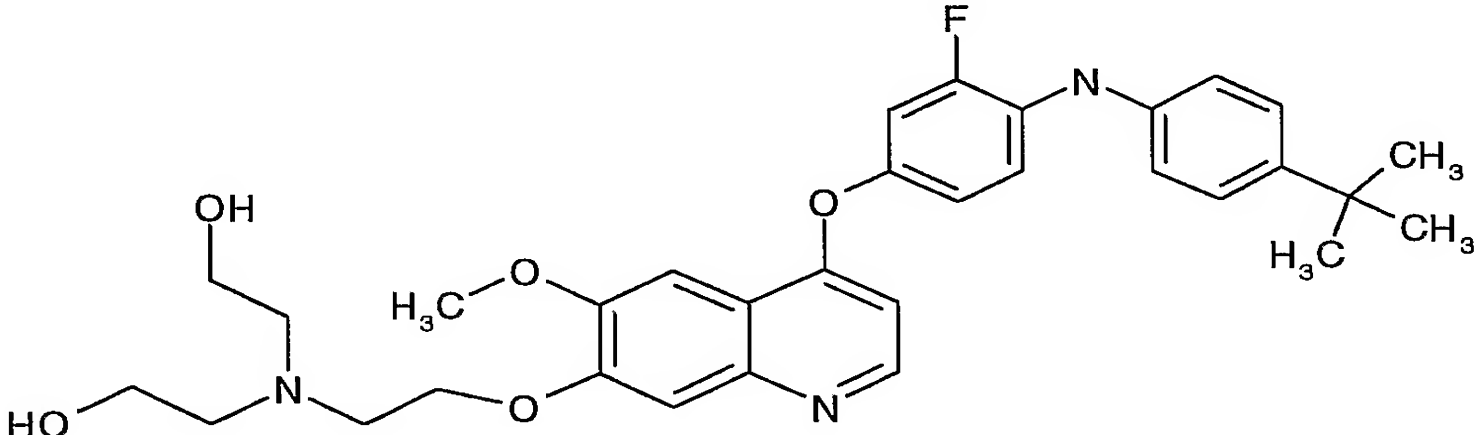
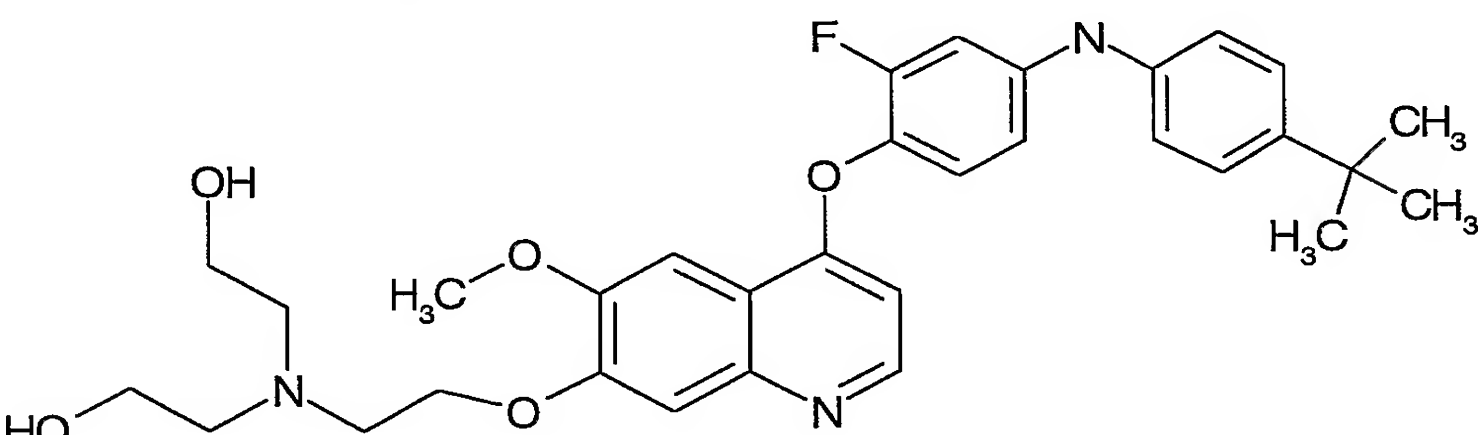
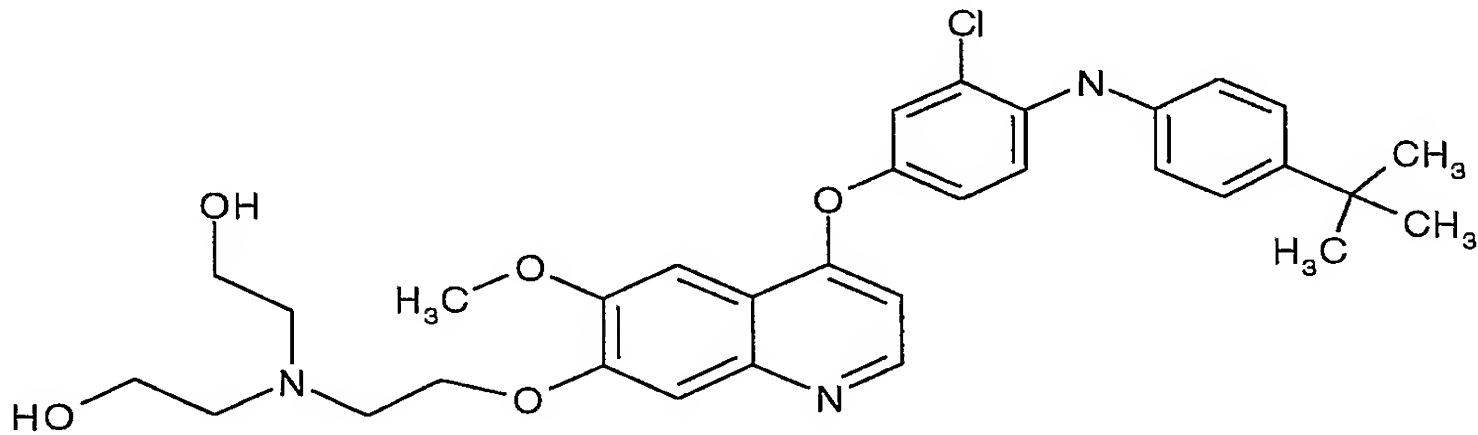
212

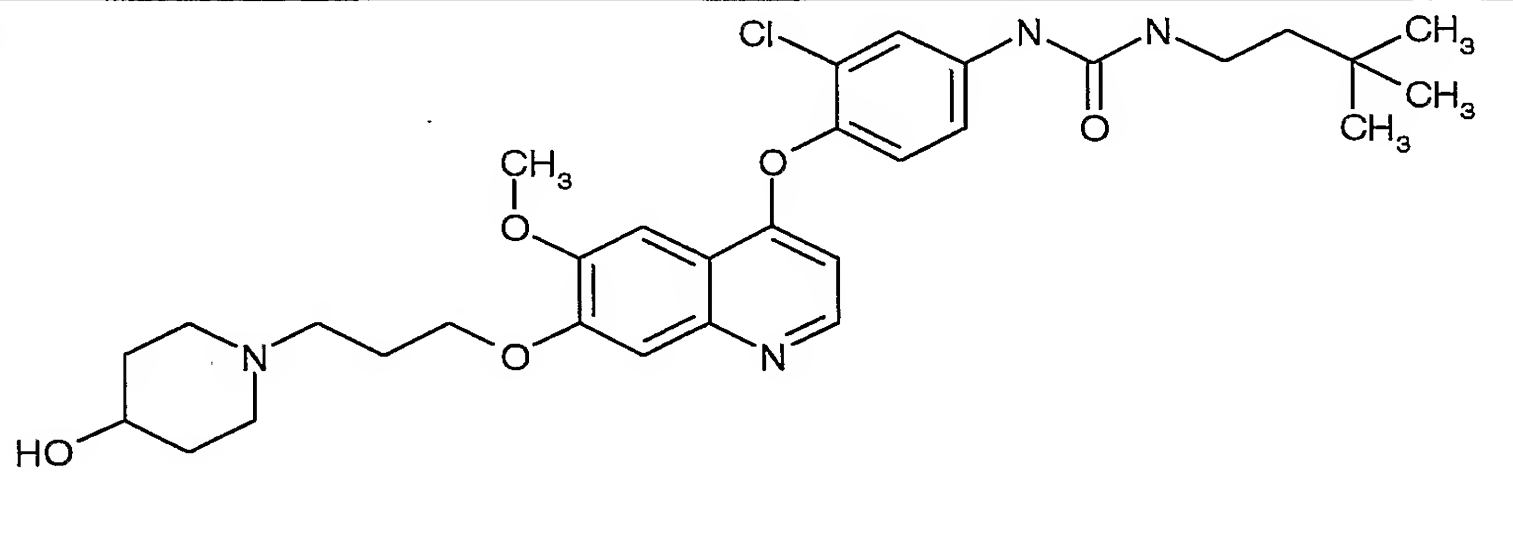
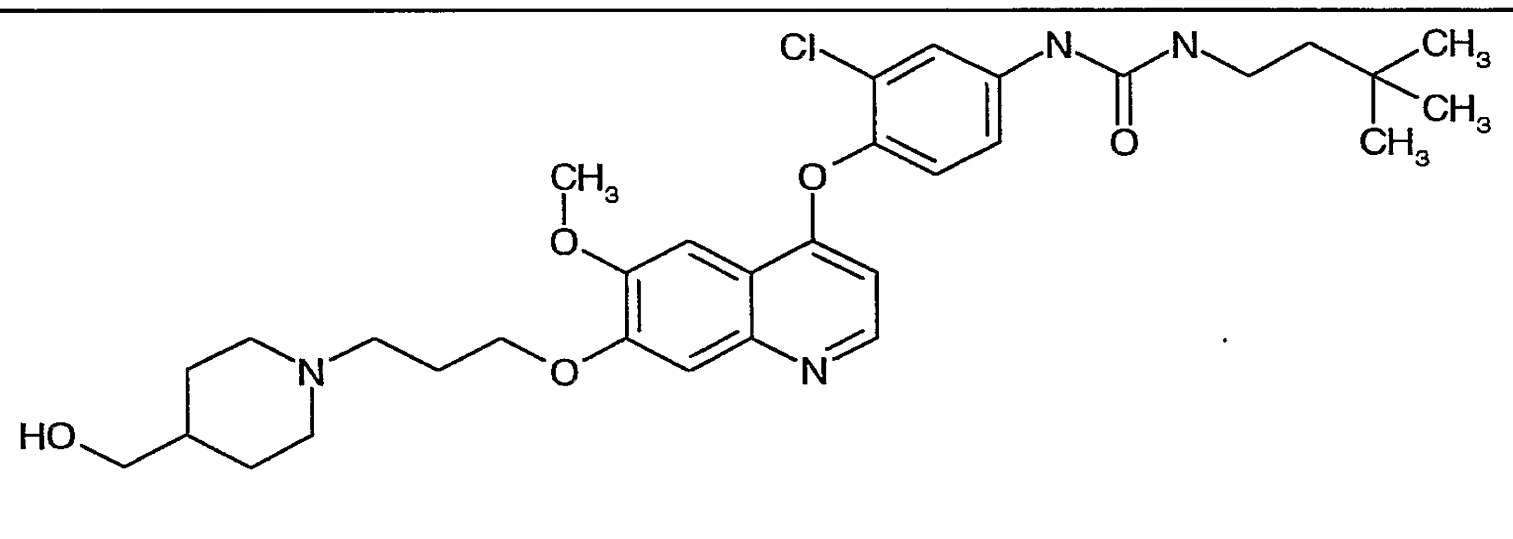
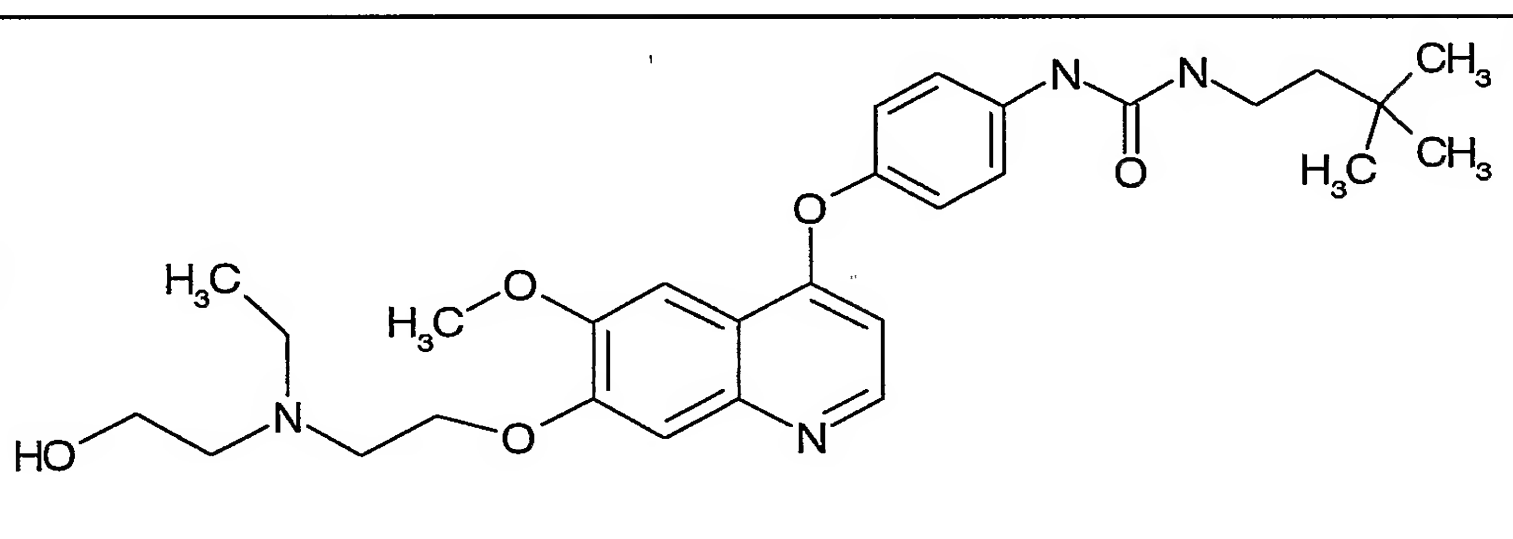
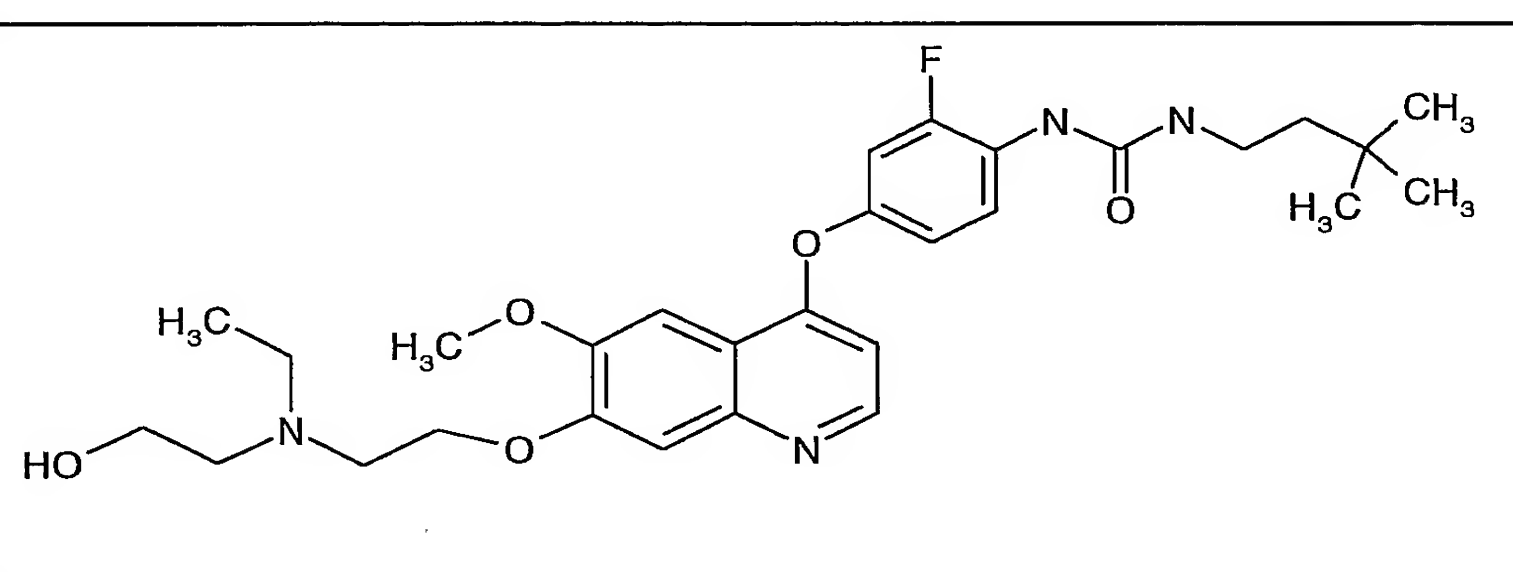
318	<chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)OCCCOc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5ccccc45n3)ccc2OCCN2CCOCC2</chem>
319	<chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)OCCCOc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5ccccc45n3)ccc2OCCN2C(C)COC(C)C2</chem>
320	<chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)OCCCOc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5ccccc45n3)ccc2OCCCCCN2CCOCC2</chem>
321	<chem>CC(C)(C)N(C(=O)Nc1ccc(Cl)cc1)OCCCOc2cc3cc(Oc4ccc(OC)c5ccccc45n3)ccc2OCCCCCN2C(C)COC(C)C2</chem>

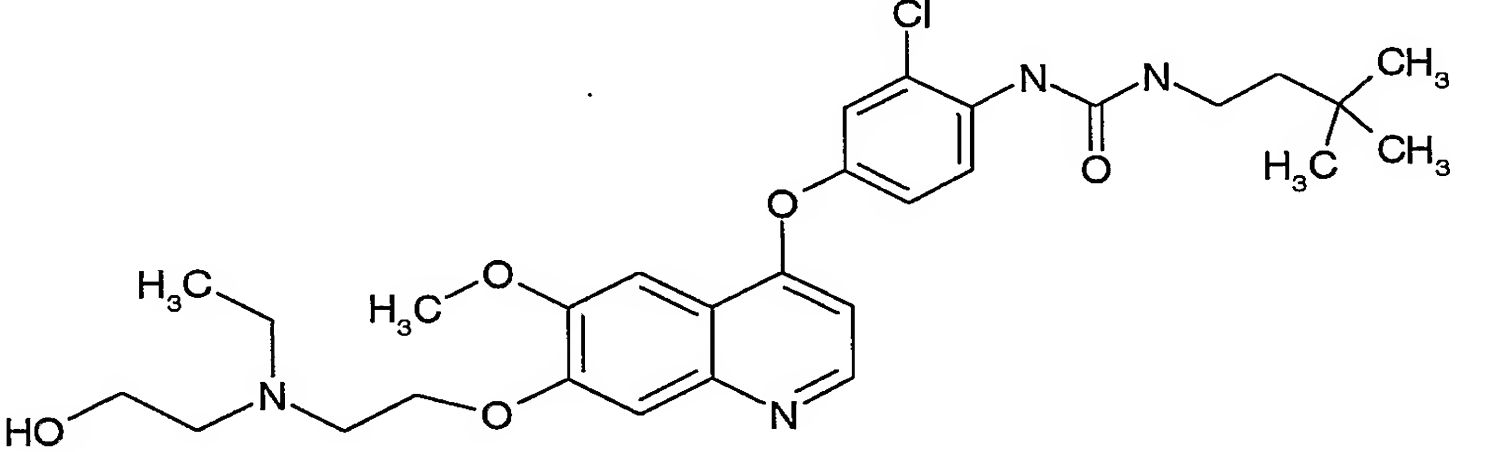
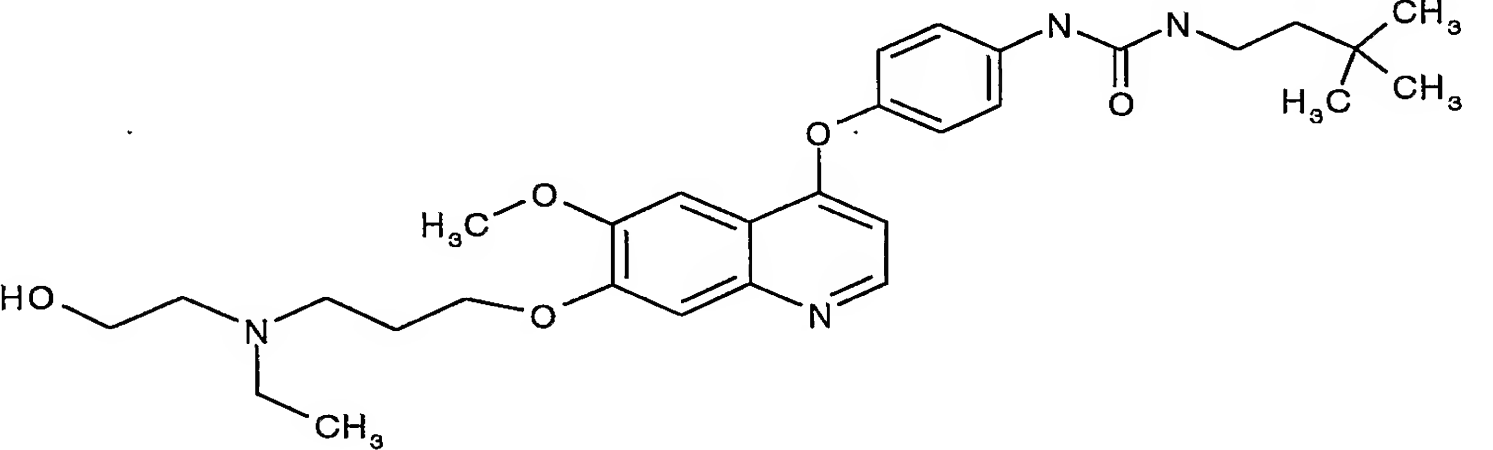
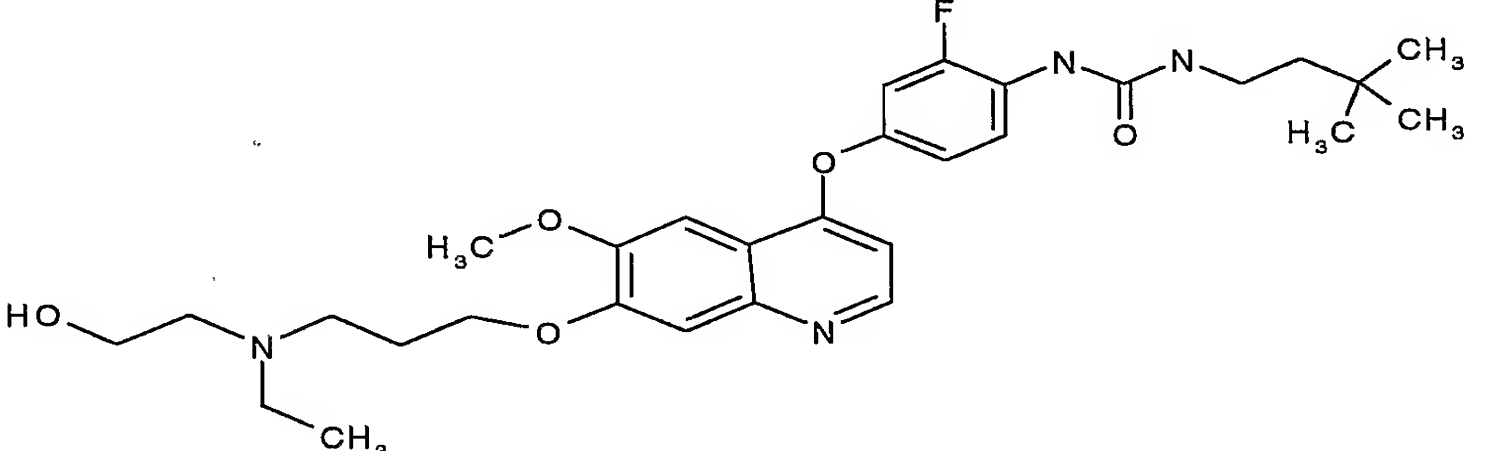
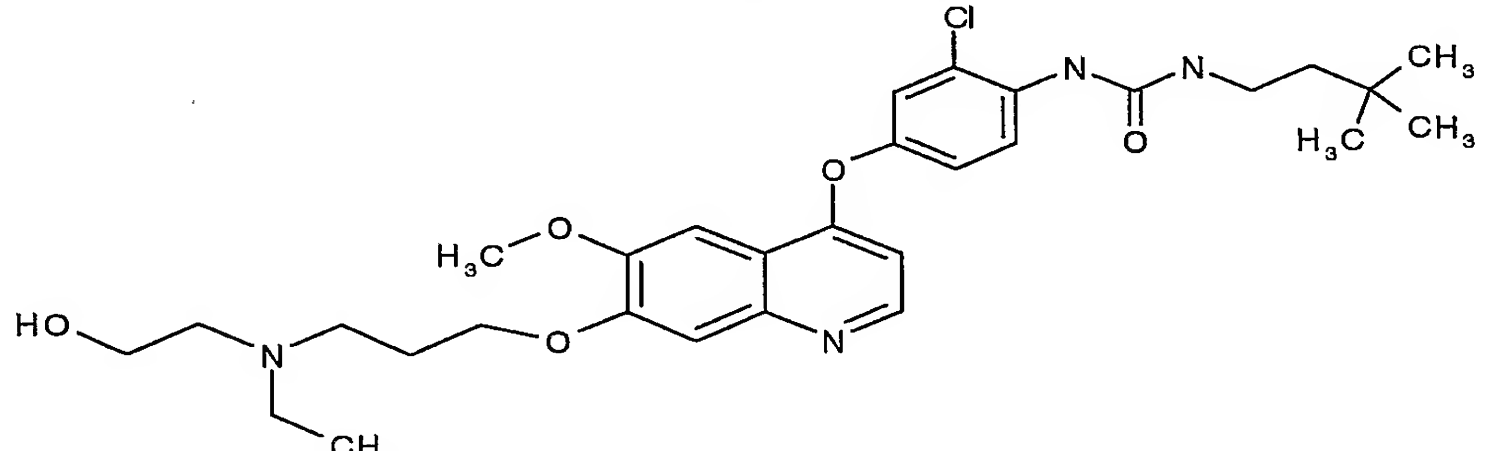
322	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN4CCCCC4O)ccc3c2)c1</chem>
323	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN4CCCCC4CO)ccc3c2)c1</chem>
324	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OCCN4CCCCC4OCCO)ccc3c2)c1</chem>
325	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2cc3cc(OC)cc(N3CCN(C)CC)cc2)c1</chem>

326	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CCOCC3)ncnc2Oc1ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc1F</chem>
327	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN3CC(C)CC3OC)ncnc2Oc1ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc1F</chem>
328	 <chem>COc1cc2c(cc1OC)ncnc2OCCN(C)CCO</chem>
329	 <chem>COc1cc2c(cc1OCCN(C)CCO)ncnc2Oc1ccc(NC(=O)NCC(C)(C)C)cc1F</chem>

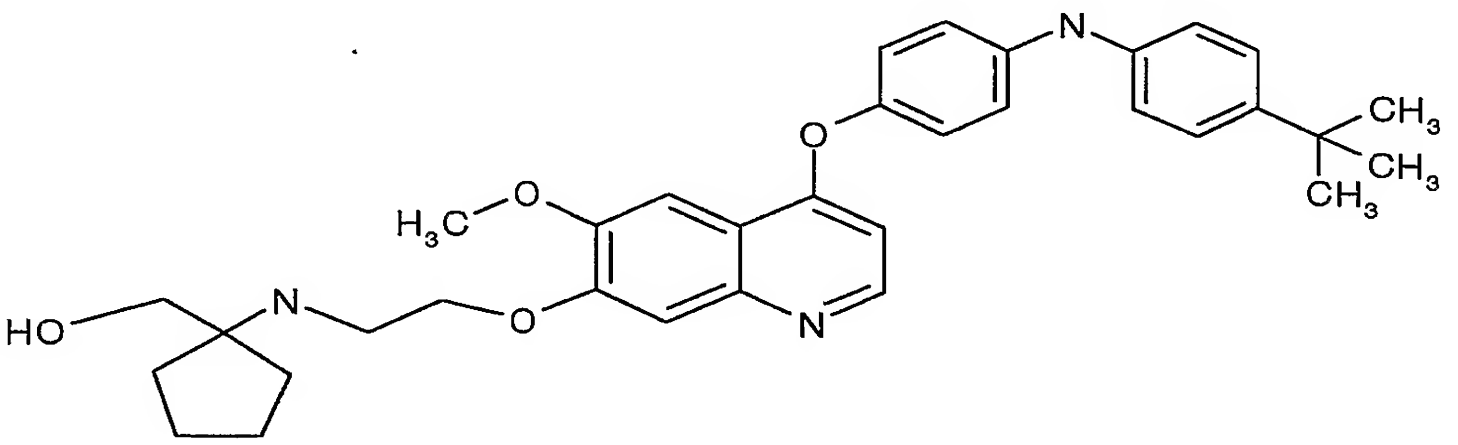
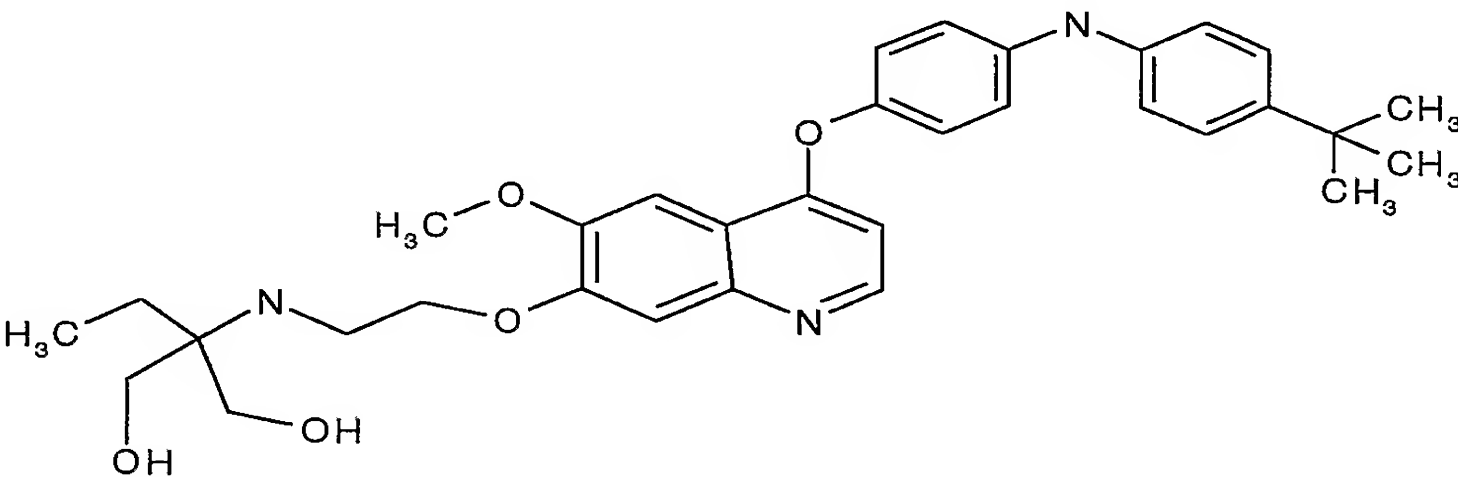
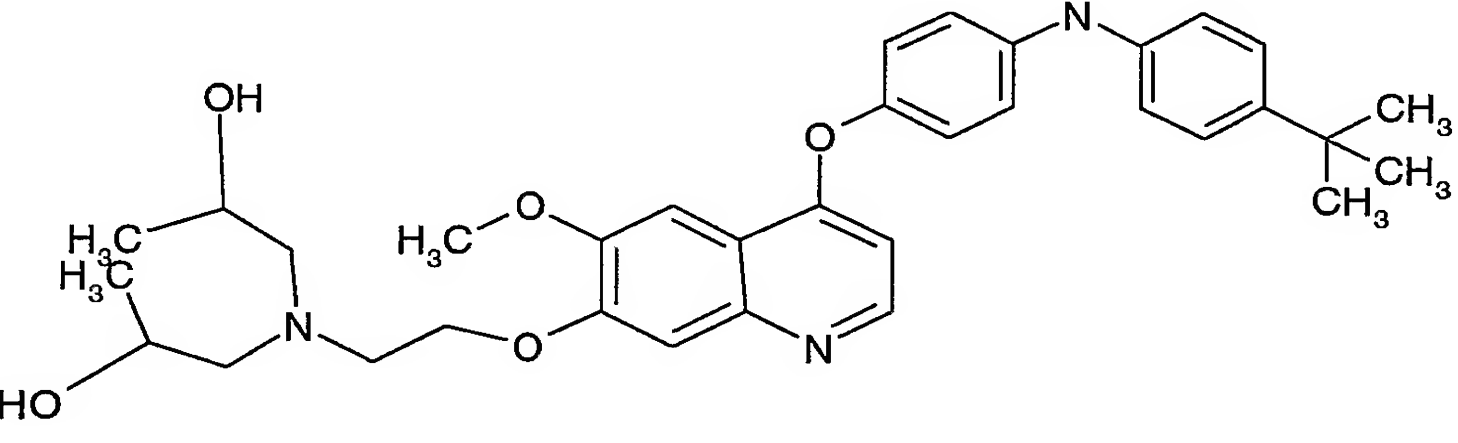
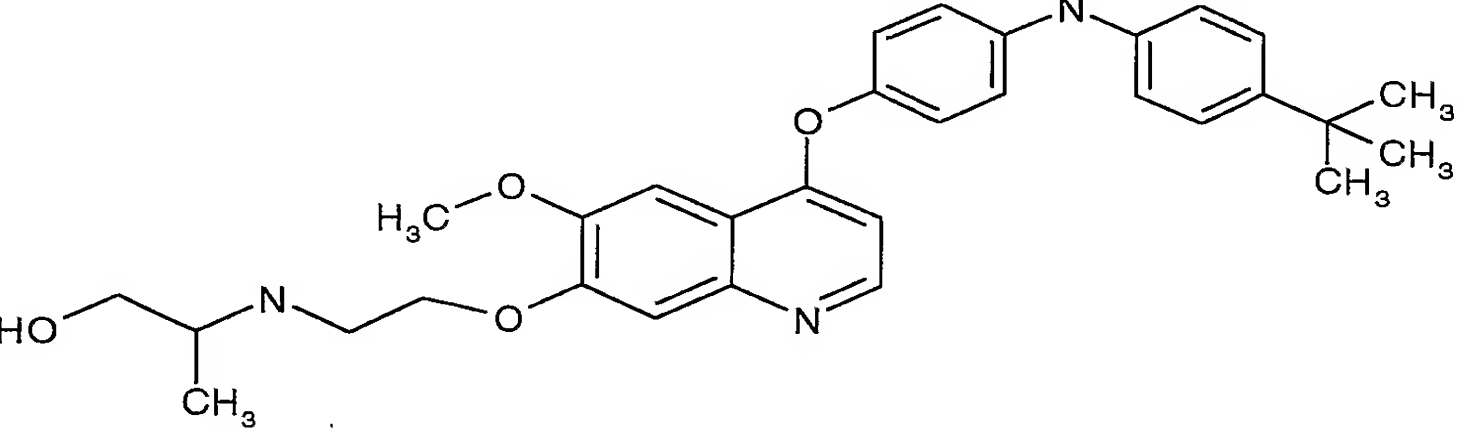
330	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(F)cc1Oc2ccc3nc(COCCN(C)CCOC4=CC=C5C(=C(C=C4)OC)C=CN=C5)cc3</chem>
331	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3nc(COCCN(C)CCOC4=CC=C5C(=C(C=C4)OC)C=CN=C5)cc3</chem>
332	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(F)cc1Oc2ccc3nc(COCCN(C)CCOC4=CC=C5C(=C(C=C4)OC)C=CN=C5)cc3</chem>
333	 <chem>CC(C)(C)CNC(=O)Oc1ccc(F)cc1Oc2ccc3nc(COCCN(C)CCOC4=CC=C5C(=C(C=C4)OC)C=CN=C5)cc3</chem>

334	 <chem>CC(C)(C)CN(C)C(=O)Oc1ccc(Cl)cc1Oc2cc3cc(OC)ccc3nc2OCCNCCO</chem>
335	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)Oc2cc3cc(OC)ccc3nc2OCCN(CCO)CO)c(F)c1</chem>
336	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)Oc2cc3cc(OC)ccc3nc2OCCN(CCO)CO)c(F)c1</chem>
337	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)Oc2cc3cc(OC)ccc3nc2OCCN(CCO)CO)c(Cl)c1</chem>

338	 <chem>CC(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3ncn(c3cc2COCCCN4CCCCC4O)OC</chem>
339	 <chem>CC(C)CCNC(=O)Nc1ccc(Cl)cc1Oc2ccc3ncn(c3cc2COCCCN4CCCCC4CO)OC</chem>
340	 <chem>CCOC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2OC3CCCN(C3CCO)CC</chem>
341	 <chem>CCOC1=CC=C2C(=C1)N=CN=C2Oc1ccc(F)cc1N3CCCN(C3CCO)CC</chem>

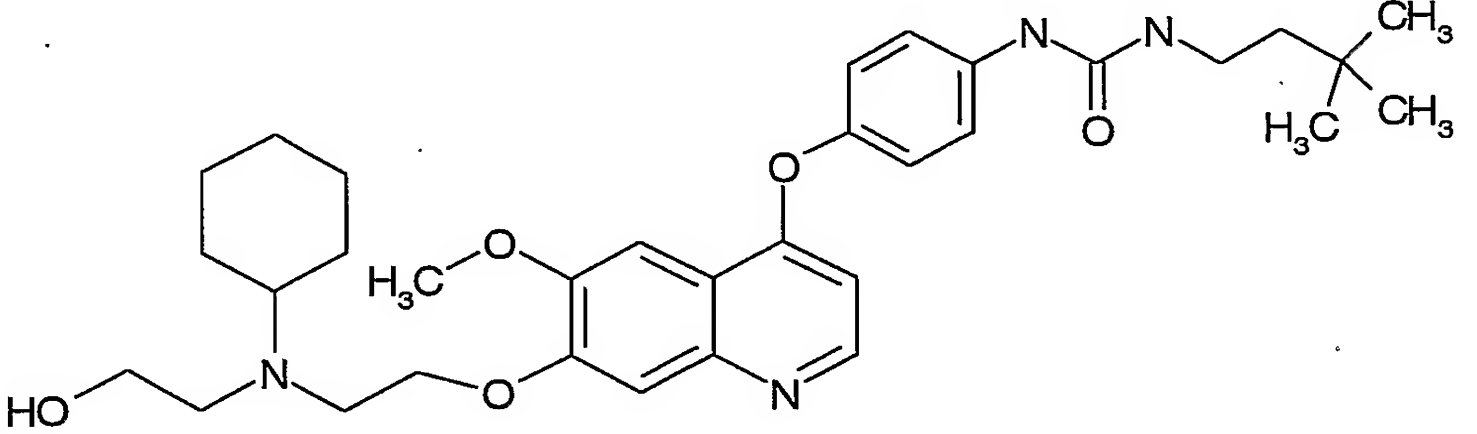
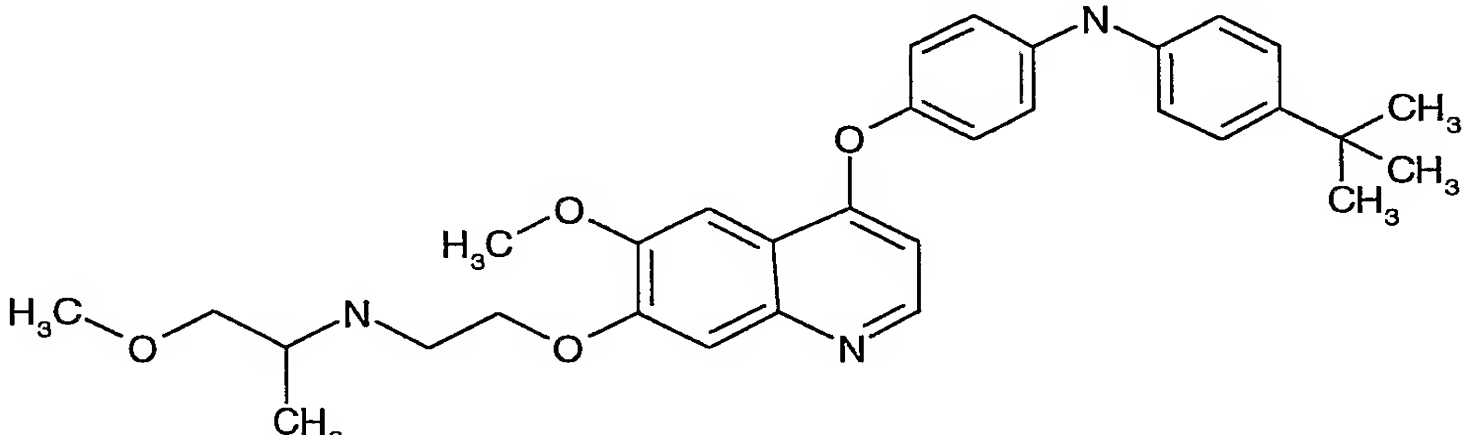
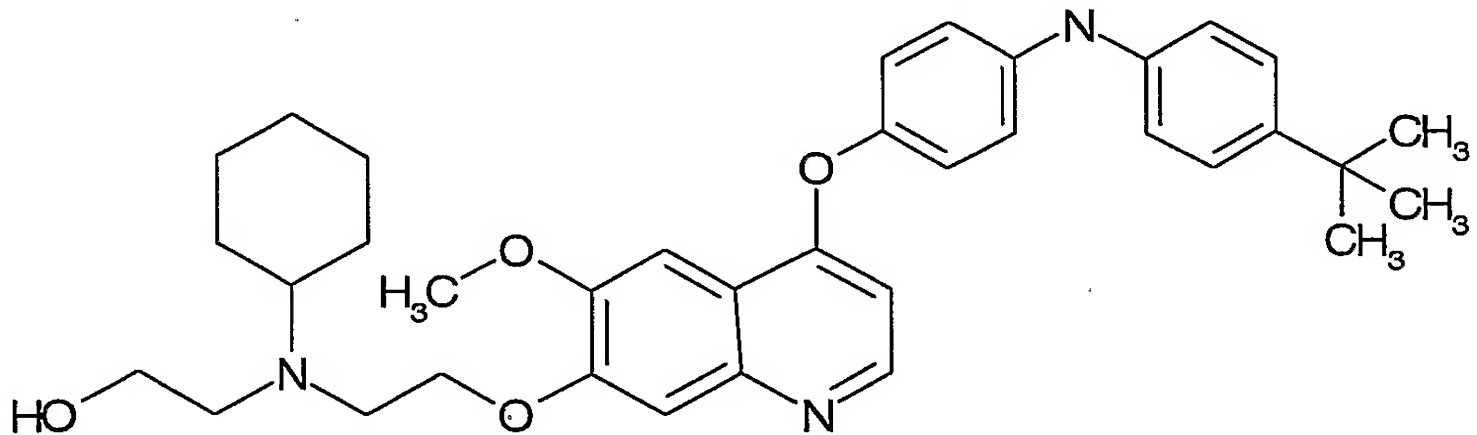
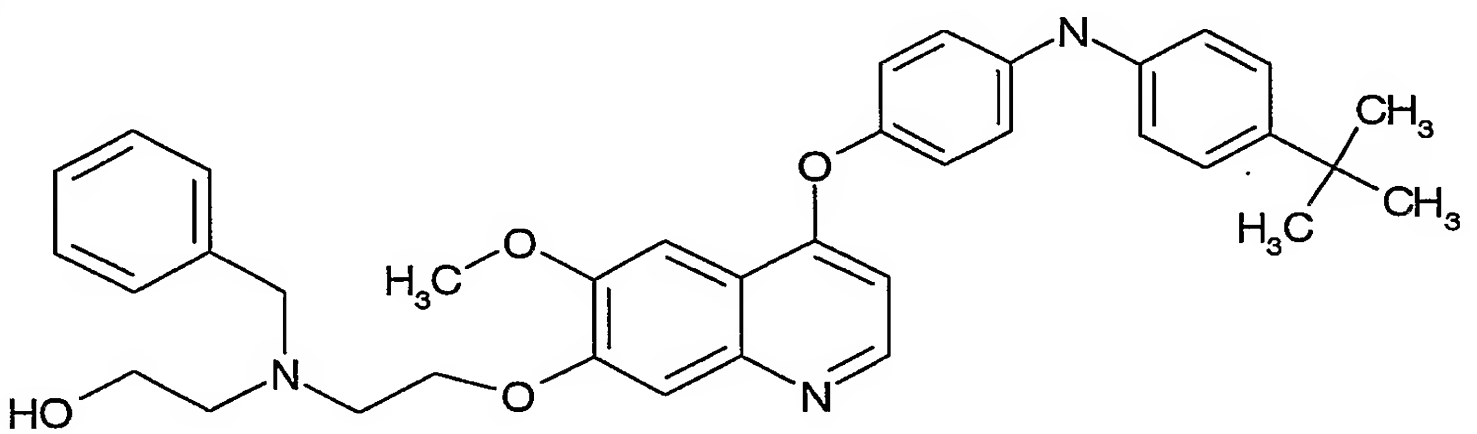
342	
343	
344	
345	

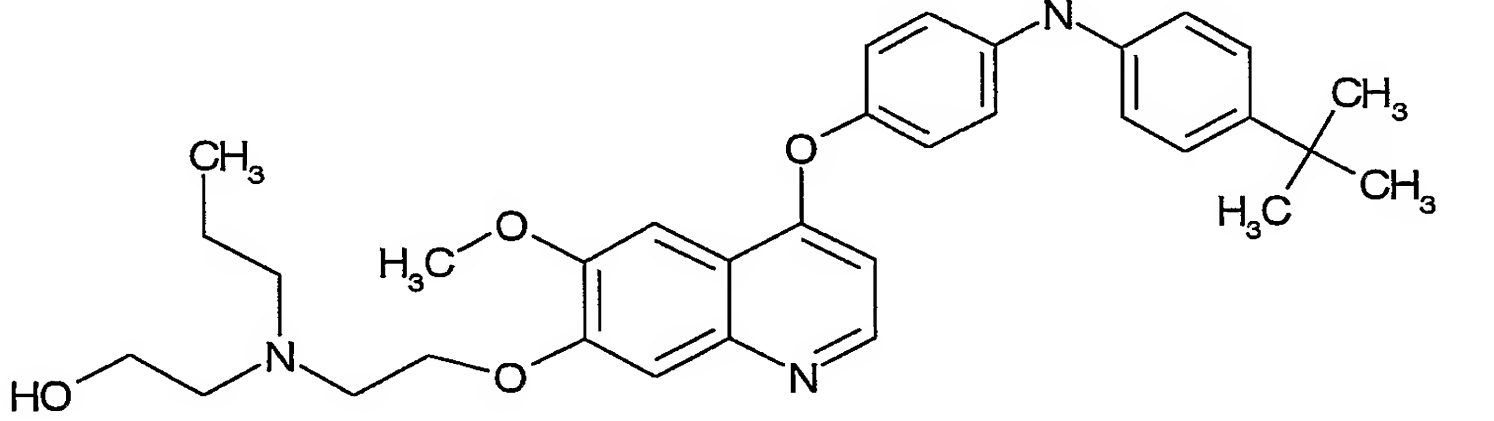
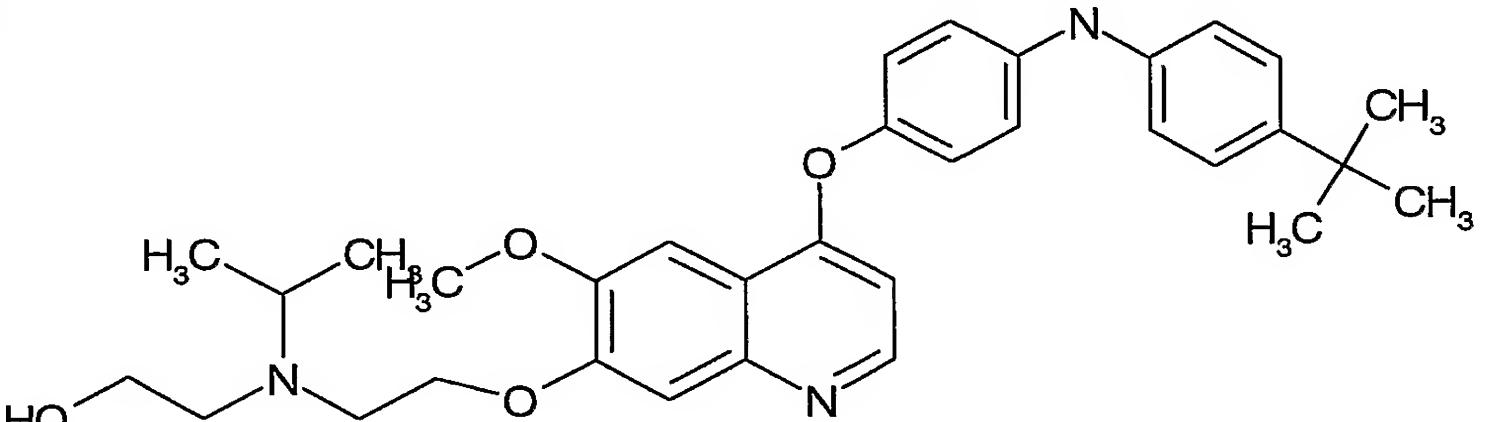
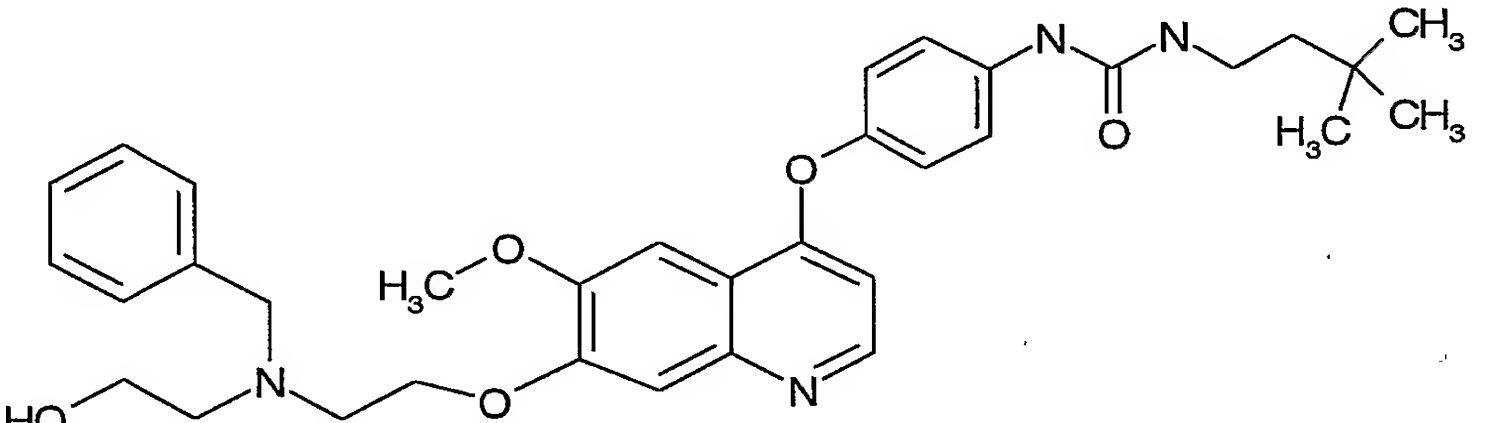
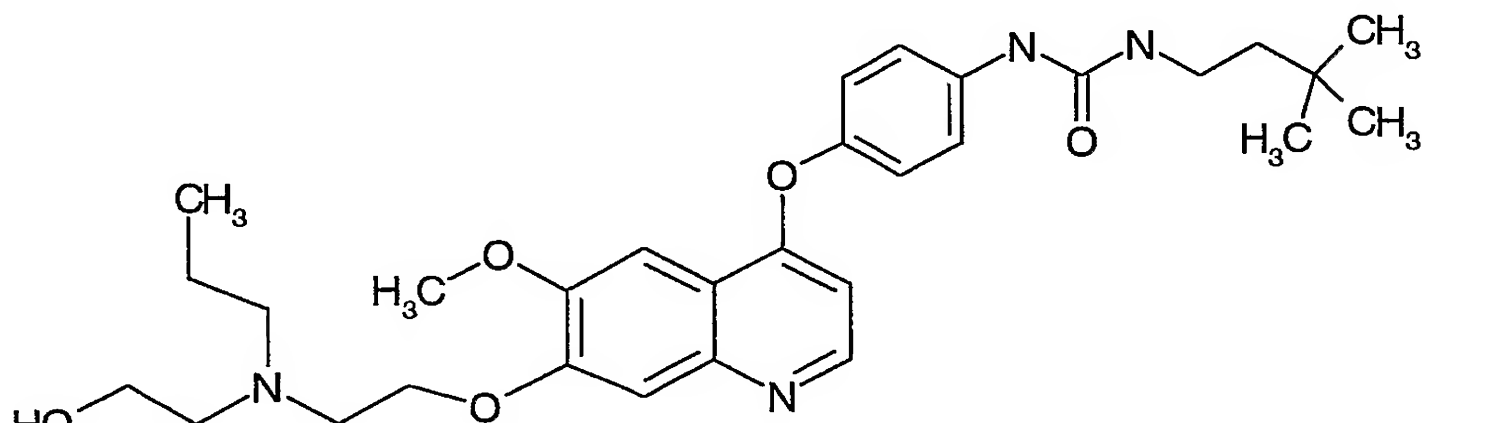
346	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)N(c2ccc(Cl)cc2)Oc3ccc(Oc4ccc5c(c4)nc6ccc(OC)c(c6)OCCN(CCO)CCO)cc5</chem>
347	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)N(c2ccc(Oc3ccc4c(c3)nc5ccc(OC)c(c5)OCCN(CCO)CCO6)cc4)cc2</chem>
348	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)N(c2ccc(Oc3ccc4c(c3)nc5ccc(OC)c(c5)OCCN(C)CCO)cc4)cc2</chem> ClH ClH
349	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)N(c2ccc(Oc3ccc4c(c3)nc5ccc(OC)c(c5)OCCN(CCO)CCO)cc4)cc2</chem> ClH ClH

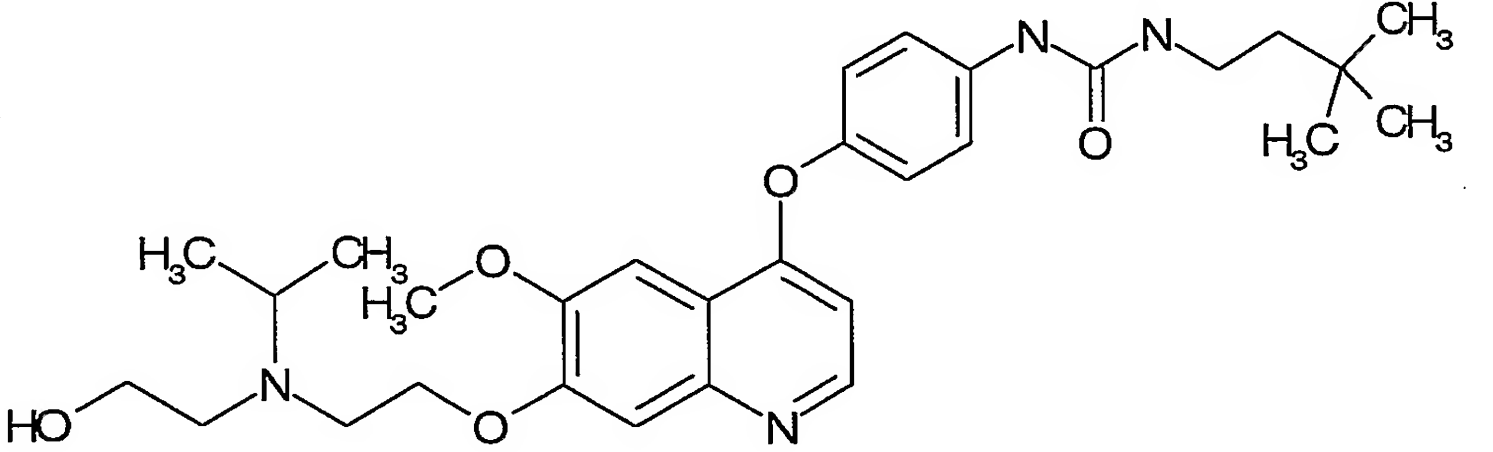
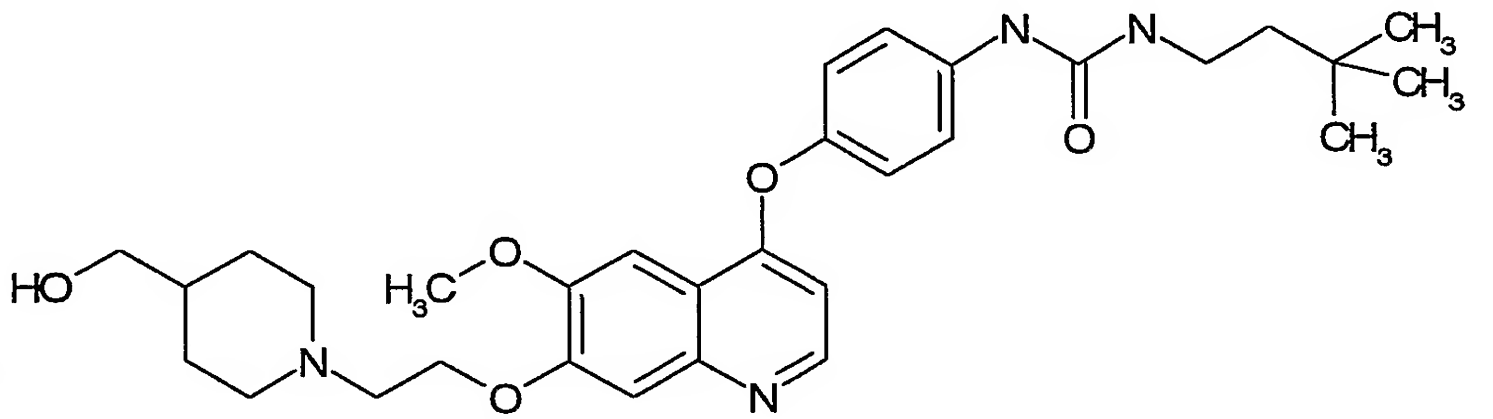
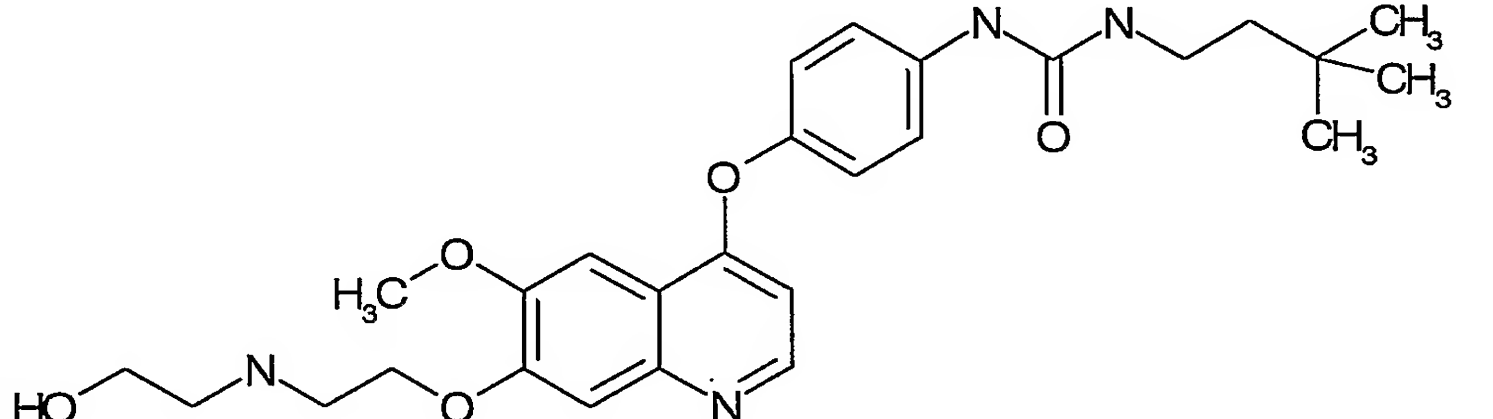
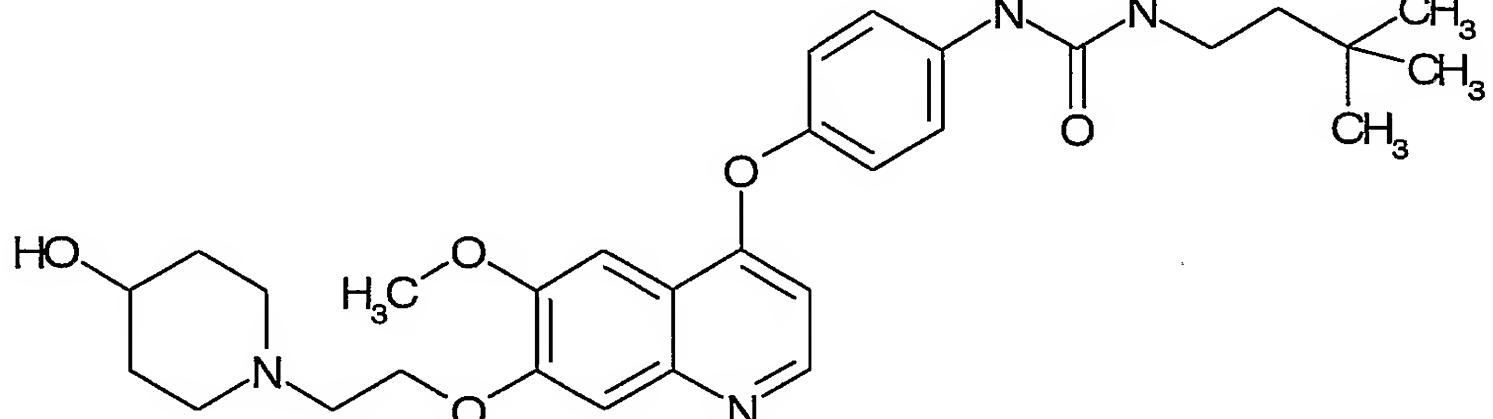
350	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3ccc4c(c5ccc6c(c3)OCOCCN(C6)CCO)cc5n4)cc2)cc1</chem>
351	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3ccc4c(c5ccc6c(c3)OCOCCN(C6)CCO)cc5n4)cc2)cc1</chem>
352	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3ccc4c(c5ccc6c(c3)OCOCCN(C6)CCO)cc5n4)cc2)cc1</chem>
353	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3ccc4c(c5ccc6c(c3)OCOCCN(C6)CCO)cc5n4)cc2)cc1</chem>

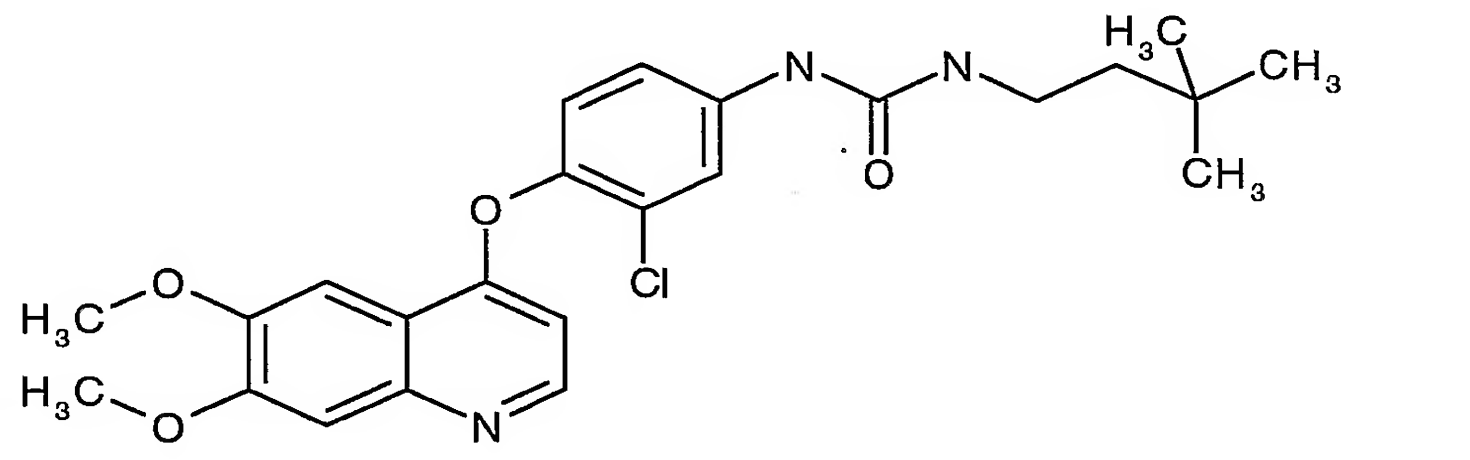
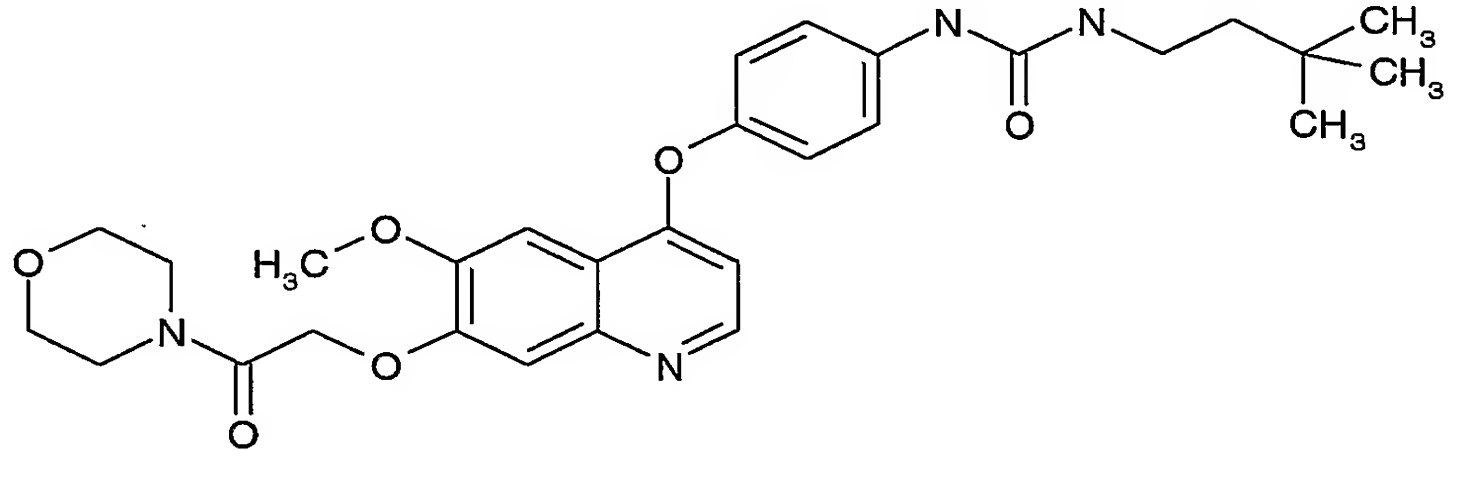
354	<chem>CC(C)(C)CN(C)Cc1ccc(Oc2cc3cc(OC)cc(OCCN(C)C(C)O)c3cn2)c1</chem>
355	<chem>CC(C)(C)CN(C)c1ccc(Oc2cc3cc(OC)cc(OCCN4CCCCC4CO)c3cn2)c1</chem>
356	<chem>CC(C)(C)CN(C)c1ccc(Oc2cc3cc(OC)cc(OCCNCCO)c3cn2)c1</chem>
357	<chem>CC(C)(C)CN(C)c1ccc(Oc2cc3cc(OC)cc(OCCN(C)CCO)c3cn2)c1</chem>

358	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(Nc2ccc(Oc3ccc4c(c5cc6cc(OCCN(CC6)CCO)cc5n4)cc3)cc2)cc1</chem>
359	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)NCC2(C)CC(C)C2Oc3ccc4c(c5cc6cc(OC)c7cc8c(OCCN(CC8)CCO)cc5n4)cc3)cc1</chem>
360	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)NCC2(C)CC(C)C2Oc3ccc4c(c5cc6cc(OC)c7cc8c(OCCN(CC8)CCO)cc5n4)cc3)cc1</chem>
361	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(NC(=O)NCC2(C)CC(C)C2Oc3ccc4c(c5cc6cc(OC)c7cc8c(OCCN(CC8)CCO)cc5n4)cc3)cc1</chem>

362	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN(CCCO)C4CCCCC4)cc1</chem>
363	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN(C)COC)cc1</chem>
364	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN(CCCO)C4CCCCC4)cc1</chem>
365	 <chem>CC(C)(C)C(=O)Nc1ccc(Oc2ccc3c(c2)cnc3COCCN(CCCO)Cc4ccccc4)cc1</chem>

366	 <chem>CC(C)C1=CC=C(N1Cc2ccc(Oc3ccc4c(c3)cnc5ccc(OC)c(OCCN(CCCO5)CC(C)C)cc4)cc2)C=C1</chem>
367	 <chem>CC(C)C1=CC=C(N1Cc2ccc(Oc3ccc4c(c3)cnc5ccc(OC)c(OCCN(CCCO5)CC(C)C)cc4)cc2)C=C1</chem>
368	 <chem>CC(C)C1=CC=C(N1Cc2ccc(Oc3ccc4c(c3)cnc5ccc(OC)c(OCCN(CCCO5)CC(C)C)cc4)cc2)C=C1</chem>
369	 <chem>CC(C)C1=CC=C(N1Cc2ccc(Oc3ccc4c(c3)cnc5ccc(OC)c(OCCN(CCCO5)CC(C)C)cc4)cc2)C=C1</chem>

370	
371	
372	
373	

374	
375	

下記化合物を前述した化合物の合成例に従って合成した。

化合物番号 化合物名

376 : 1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -3- (3, 3-ジメチルブチル) -ウレア塩酸塩

377 : 1- [3-クロロ-4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3- (3, 3-ジメチルシクロヘキシル) -ウレア

378 : 1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -3- (3, 3-ジメチルシクロヘキシル) -ウレア

379 : 1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -3-フルオロフェニル] -3- (3, 3-ジメチルシクロヘキシル) -ウレア

380 : 1- [4- (6, 7-ジメトキシキノリン-4-イルオキシ) -フェニル] -3-ペンチル-ウレア

381 : 1-シクロヘキシル-3-[4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-ウレア

382 : 1-[4-(6,7-ジメトキシ-キノリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(4,4-ジメチル-ペンチル)-ウレア

383 : 1-[4-(6,7-ジメトキシ-キナゾリン-4-イルオキシ)-フェニル]-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

384 : 1-(3,3-ジメチル-シクロヘキシル)-3-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-ウレア

385 : 1-{3-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3,5-トリメチル-シクロヘキシル)-ウレア

386 : 1-{2-フルオロ-4-[6-メトキシ-7-(2-ピペリジン-1-イル-エトキシ)-キノリン-4-イルオキシ]-フェニル}-3-(3,3,5-トリメチル-シクロヘキシル)-ウレア

387 : 1-{4-[7-(2-アゼパン-1-イル-エトキシ)-6-メトキシ-キノリン-4-イルオキシ]-2-クロロ-フェニル}-3-(3,3-ジメチル-ブチル)-ウレア

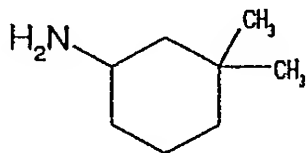
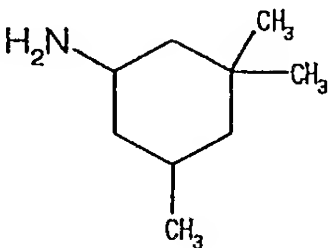
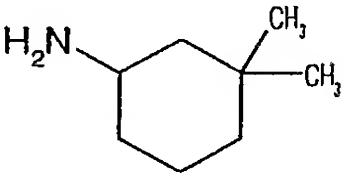
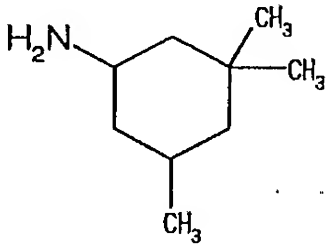

388 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア塩酸塩

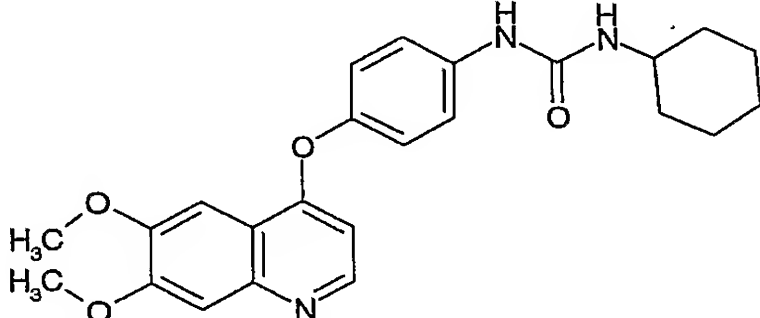
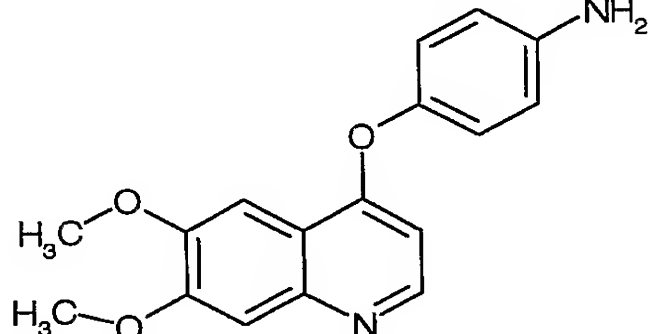
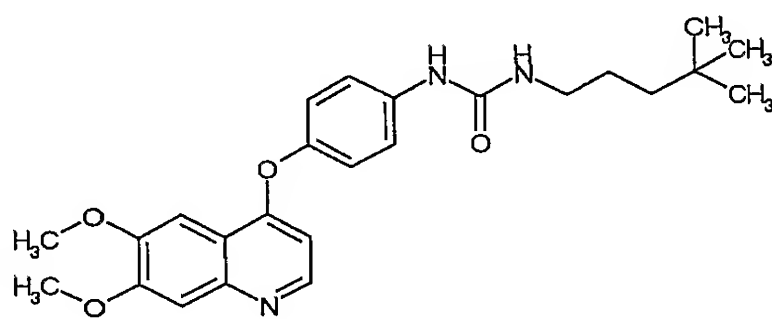
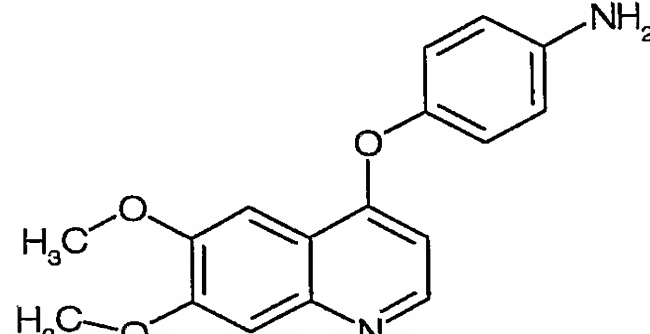
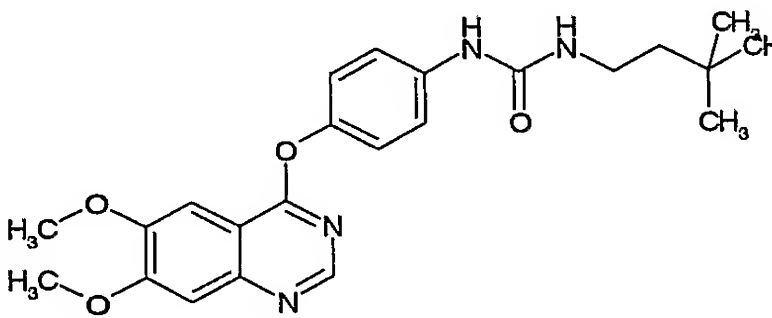
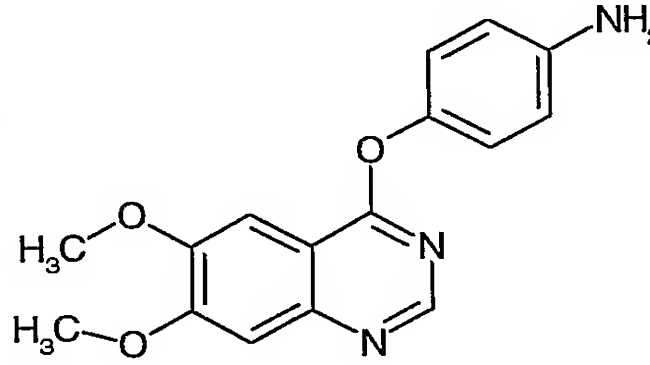
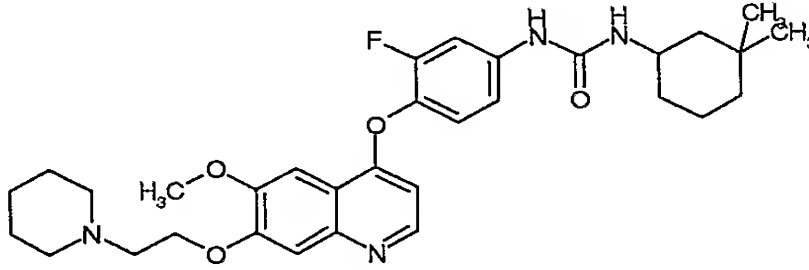
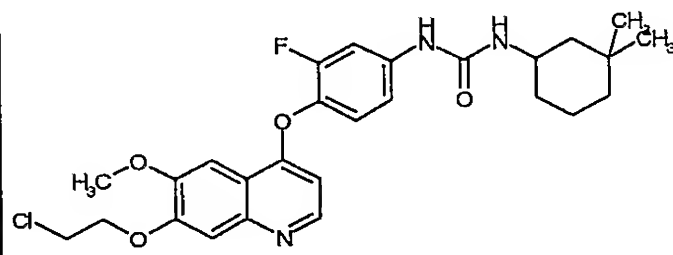
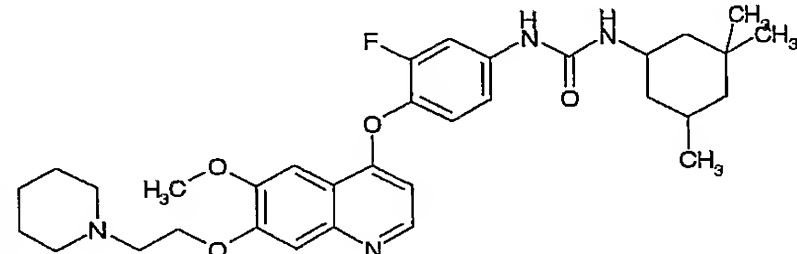
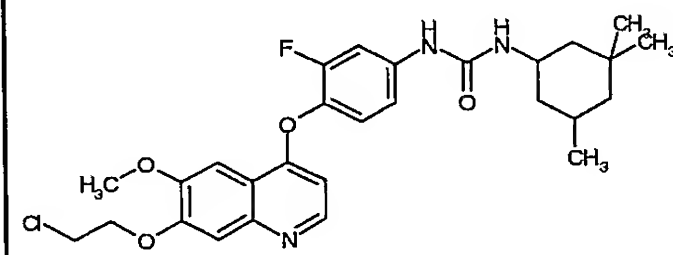
389 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(2-フルオロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

390 : 1-(3,3-ジメチル-ブチル)-3-(3-クロロ-4-{6-メトキシ-7-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-プロポキシ]-キノリン-4-イルオキシ}-フェニル)-ウレア

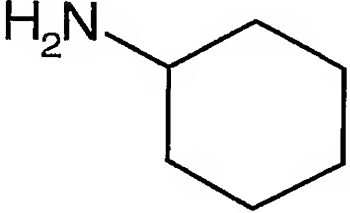
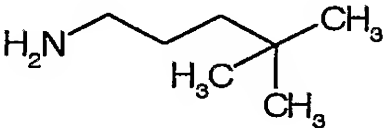
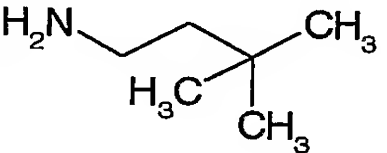
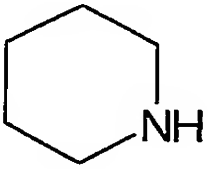
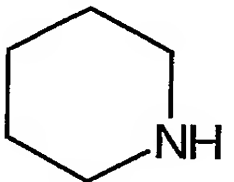
これらの化合物の化学構造、出発原料、合成方法、および物質を特定するデータを下記に示す。合成方法の欄に記載の数字は、記載された化合物番号の合成例に従って化合物が合成されたことを示す。

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
376	 ClH	
377		
378		
379		
380		

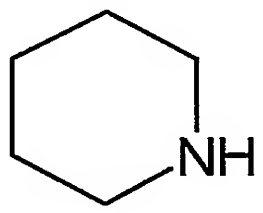
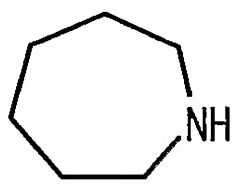
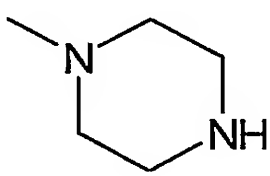
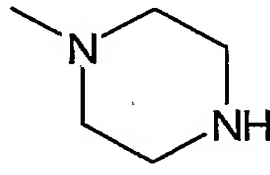
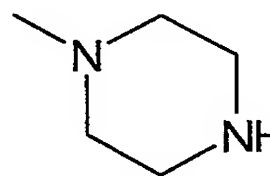
化合物 番 号	出発原料B	合成方法	質量分析 (m/z)
376		101	482[M-1] 484[M+1]
377		101	496[M-1] 498[M+1]
378		101	468[M+1] 466[M-1]
379		101	482[M+1] 480[M-1]
380		101	410[M+1]

化合物番号	化合物構造	出発原料A
381		
382		
383		
384		
385		

232

化合物 番 号	出発原料B	合成方法	質量分析 (m/z)
381		101	422[M+1]
382		101	438[M+1]
383		101	425[M+1]
384		99	565[M+1]
385		99	579[M+1]

化合物 番 号	化合物構造	出発原料A
386		
387		
388		
389		
390		

化合物 番 号	出発原料B	合成方法	質量分析 (m/z)
386		99	579[M+1]
387		99	569[M+1]
388		99	550[M+1]
389		99	568[M+1]
390		99	584[M+1]

薬理試験例 1 : E L I S A法を用いるB e k自己リン酸化阻害活性の測定

ヒトスキルス胃癌細胞であるO C U M - 2 M D 3 (大阪市立大学、平川弘聖氏から入手) を5 %炭酸ガスインキュベーター内において1 0 %ウシ胎仔血清を含むR P M I 培地 (I C N社より購入) で5 0 ~ 9 0 %コンフルエントとなるまで培養した。ハーベストした細胞を0 . 1 %ウシ胎仔血清を含むR P M I 培地で9 6 ウェル平底プレートに $3 . 5 \times 10^4$ 個/ウェルとなるように播種し3 7 °Cで1 晩培養した。ジメチルスルホキシドに溶解させた被験物質を各ウェルに添加して3 7 °Cで更に1 時間培養した。培地を除去し、可溶化緩衝液 (2 0 m M H E P E S (p H 7 . 4) 、1 5 0 m M N a C l 、0 . 2 % T r i t o n X - 1 0 0 、1 0 % グリセロール、5 m M オルトバナジル酸ナトリウム、5 m M エチレンジアミン4 酢酸2 ナトリウム、2 m M $N a_4 P_2 O_7$) を5 0 μ l 添加し、4 °Cで2 時間振蕩して細胞抽出液を調製した。

E L I S A用マイクロプレート (Maxisorp ; NUNC社より購入) に5 μ g / m l の抗phospho-tyrosine抗体 (PY20 ; Transduction Laboratories社より購入) を含むリン酸緩衝生理食塩水 (p H 7 . 4) を5 0 μ l 加えて、4 °Cで1 晩静置し固相化した。プレートを洗浄した後、ブロッキング液を3 0 0 μ l 添加し室温で2 時間静置してブロッキングを行った。洗浄後、上記の細胞抽出液を全量移し4 °Cで1 晩静置した。洗浄後、抗B e k抗体 (B e k (C - 1 7) 、Santa Cruz Biotechnology社より購入) 、あるいはAnti-Human K-sam Rabbit IgG Affinity Purity ((株) 免疫生物研究所より購入) を室温1 時間反応させ、さらに洗浄後、ペルオキシダーゼ標識した抗ウサギI g抗体 (アマシャム社より購入) を室温1 時間反応させた。洗浄後、ペルオキシダーゼ用発色基質 (住友ベークライト社より購入) を添加して反応を開始した。適当な発色が得られた後、反応停止液を添加し反応を止めマイクロプレートリーダーにより4 5 0 n mの吸光度を測定した。薬物無添加での吸光度を1 0 0 %のB e kリン酸化活性、大過剰のポジティブコントロール (N - { 4 - [(6 , 7 - ジメトキシ - 4 - キノリル) オキシ] フェニル } - N' - (3 , 3 - ジメチルブチル) ウレア、1 0 0 0 n M) を添加した場合の吸光度を0 %のB e kリン酸化活性として各ウェルのB e kリン酸化活性を求めた。被験物質の濃度を数段階に変えて、それぞれの場合

における B e k リン酸化阻害活性を求め、被験物質の B e k リン酸化 5 0 % 阻害濃度 (I C 5 0) を算出した。結果は表 1 に示されるとおりであった。

表 1

化合物番号	IC50(uM)
1	3.9286
2	7.9407
3	4.5819
4	3.7268
5	0.3209
6	0.8753
7	1.7965
8	1.5028
9	0.3127
10	0.6314
11	0.3199
12	0.2853
13	0.2791
14	1.9230
15	0.4298
16	0.2418
17	5.6149
18	0.1554
19	0.1946
20	0.3254
21	0.3279
22	0.1891
23	0.7617
24	0.1831
25	0.1994
26	0.3176
27	2.5210
28	2.4043
29	0.9310
30	3.2615
31	1.0087
32	0.6935
33	0.1554
34	0.2188
35	0.2205
36	0.2469
37	0.3449
38	0.4626
39	0.5703
40	0.9242

41	0.4799
42	0.3989
43	3.3410
44	0.0765
45	0.2403
46	0.2300
47	0.2433
48	0.0335
49	0.0339
50	0.0350
51	0.0306
52	0.0330
53	0.0380
54	0.3242
55	8.0027
56	0.4054
57	3.8267
58	1.1998
59	0.1427
60	0.2034
61	0.1865
62	0.2494
63	0.2466
64	0.1782
65	0.1845
66	0.1986
67	0.1885
68	0.2483
69	0.2477
70	0.0685
71	0.0611
72	0.8359
73	3.5085
74	0.5206
75	5.1890
76	7.5605
77	3.4479
78	0.2737
79	0.1587
80	0.1512
81	0.0101
82	0.0701
87	<0.0100
88	0.0108
89	<0.0100
90	0.0126

91	0.0184
94	<0.0100
96	<0.0100
97	<0.0100
98	<0.0100
99	0.0286
100	0.1753
101	<0.0100
102	0.0278
103	0.0298
105	0.0306
106	0.0197
107	<0.0100
108	<0.0100
109	<0.0100
110	<0.0100
111	<0.0100
112	0.0521
113	0.01
114	0.0201
115	<0.0100
116	0.0144
117	0.1778
119	<0.0100
120	0.021
121	0.088
122	0.1509
123	<0.0100
124	<0.0100
125	0.013
126	0.0133
127	0.0094
128	<0.0100
129	0.0481
130	0.1623
131	0.1607
132	0.1463
133	0.0092
134	0.0118
136	0.0562
137	0.0667
138	0.3166
139	1.1584
140	0.1723

141	0.0586
142	0.2653
143	0.1925
144	0.2018
147	0.6539
148	1.6713
149	0.2182
150	0.0638
151	0.2214
152	0.025
153	0.2408
154	0.0244
155	0.0287
156	0.0191
157	0.0285
158	0.0321
159	0.0262
160	0.0235
161	0.1887
162	0.2522
163	0.3696
164	0.2598
165	0.0689
166	0.039
167	0.095
168	0.024
169	0.0252
170	0.0244
171	0.0324
172	<0.0100
173	0.1526
175	0.0217
176	<0.0100
177	0.0106
178	<0.0100
179	0.0173
180	0.0227
181	0.0262
182	0.0095
183	0.0154
184	0.0092
185	0.0548
186	0.0183
187	0.0223
188	0.0299
189	0.0833
190	0.0335

191	0.0106
192	0.0091
193	0.0174
194	0.0197
195	<0.0100
196	0.0173
197	<0.0100
198	0.0123
199	<0.0100
200	0.0211
201	<0.0100
202	0.0285
203	0.0297
204	0.2343
205	0.0255
206	0.0185
207	0.06
208	0.027
209	<0.0100
210	<0.0100
211	<0.0100
212	0.1374
213	0.1255
214	0.0261
215	0.341
216	0.1741
217	0.0409
218	0.096
219	<0.0100
220	0.012
221	0.7625
222	0.0243
223	0.0498
224	0.0704
225	0.0199
226	0.0279
227	0.0239
228	0.0385
229	0.1559
230	0.0321
231	0.1133
232	0.1029
233	0.3711
236	0.2688
237	0.2072
238	0.0472
239	0.8949

242	0.4007
243	0.3415
244	<0.0100
245	0.0165
246	0.0309
247	0.0819
248	0.0126
249	<0.0100
250	<0.0100
251	0.0207
252	0.0426
253	0.0285
254	0.0942
258	0.11
259	0.0466
260	0.0267
261	<0.0100
262	<0.0100
263	<0.0100
264	1.4351
265	<0.0100
266	0.011
267	0.0267
268	0.0157
269	0.0356
270	0.303
271	0.0332
272	0.1512
273	0.1612
274	0.0278
275	0.0316
276	1.1253
277	0.617
278	1.1247
279	0.3699
280	0.2784
281	0.2443
282	0.0316
283	0.167
284	0.2467
285	0.0228
286	0.0172
287	0.2541
288	0.1095
289	0.2482
290	0.2329

292	0.0496
293	2.3564
294	1.1001
295	0.0144
296	0.0198
297	0.0424
298	0.0417
299	0.0274
300	0.0227
301	0.0384
302	0.0266
303	0.022
304	0.0312
305	0.3593
306	0.2865
307	0.3792
308	0.2045
309	0.2111
310	0.1837
311	0.0231
312	0.0205
313	0.3674
314	0.2772
315	0.1328
316	0.0851
317	0.0204
318	0.0187
319	0.022
320	0.0214
321	0.0254
322	0.247
323	0.3733
324	0.2868
325	0.0342
326	<0.0100
327	0.0206
328	0.037
329	0.0208
330	0.0178
331	0.0301
332	0.0108
333	0.0094
334	0.0165
335	0.0953
336	0.053
337	0.252
338	0.0166
339	0.0164
340	0.0183

243

341	0.0289
342	0.0116
343	<0.0100
344	<0.0100
345	0.0098
346	0.2941
347	0.3541
348	0.1862
349	0.0959
350	0.3342
351	0.2323
352	0.0547
353	0.3741
354	0.0384
355	0.4027
356	0.3467
357	0.2131
358	0.0517
359	0.2542
360	0.0195
361	0.0298
362	0.0492
363	0.3636
364	0.2301
365	7.1303
366	0.2571
367	0.4681
368	0.1566
369	0.0423
370	0.1303
371	<0.0100
372	<0.0100
373	<0.0100
374	0.0328
375	0.028

薬理試験例 2 : ヒト胃癌細胞 (OCUM-2MD3) に対する腫瘍増殖抑制作用

ヒト胃癌細胞 (OCUM-2MD3) (大阪市立大学、平川弘聖氏から入手) をヌードマウスに移植し、腫瘍体積が 100 ~ 200 mm³ 程度になった時点で各群の腫瘍体積の平均が均一になるように 1 群 4 匹ずつに群分けをし、0.5% メチルセルロースに懸濁した被験物質を 5 日間、1 日 2 回経口投与した。(初日のみ 1 日 1 回投与)

対象群には 0.5% メチルセルロースを同様に投与した。投与開始日の腫瘍体積を 1 としたときの対照群の X 日目の腫瘍体積を CX、被験化合物投与群の腫瘍体積を TX とし、腫瘍増殖抑制率 (TGIR) = $(1 - TX / CX) \times 100$ を

求めた。

本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表 2 に示す。

表 2

	1 回当たりの投与量 (m g / k g)	T G I R (%)
化合物 3 7 (塩酸塩)	1 0	3 5
化合物 5 9 (塩酸塩)	1 0	1 6

薬理試験例 3 : ヒト胃癌細胞 (O C U M - 2 M D 3) に対する腫瘍増殖抑制作用

投与回数を 1 日 1 回または 1 日 2 回の経口投与で実施したこと (初日のみ 1 日 1 回投与) 以外は、薬理試験 2 に記載の方法と同様の方法で腫瘍増殖抑制作用を測定した。

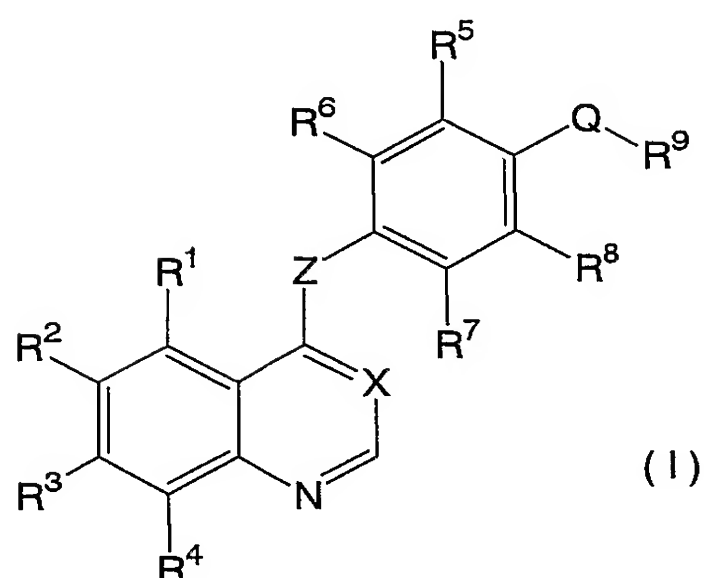
本発明の化合物群の代表例に関して、腫瘍増殖抑制率を表 3 に示す。

表 3

	1 日当たりの投与量	T G I R (%)
化合物 8 3	1 0 m g × 2	3 4
化合物 8 4	1 0 m g × 2	3 3
化合物 8 5	1 0 m g × 2	4 3
化合物 8 6	1 0 m g × 2	3 0
化合物 8 7	1 0 m g × 2	3 3
化合物 8 7	2 5 m g × 1	5 4
化合物 8 8	1 0 m g × 2	3 5
化合物 8 9	1 0 m g × 2	2 9
化合物 9 0	1 0 m g × 2	3 6
化合物 9 1	2 5 m g × 1	2 8
化合物 9 4	1 0 m g × 2	4 0
化合物 9 7	2 5 m g × 1	4 8
化合物 9 8	2 5 m g × 1	4 8
化合物 9 9	2 5 m g × 1	6 3
化合物 1 0 0	2 5 m g × 1	4 3
化合物 1 1 4	3 0 m g × 2	4 8

請求の範囲

1. 式(I)の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

Zは、OまたはSを表し、

Qは、

—N(R¹⁰)—(式中、R¹⁰は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)、

—C(R¹¹)(R¹²)—(式中、R¹¹およびR¹²は、同一または異なっているいてもよく、水素原子またはC₁₋₆アルキルカルボニルオキシ基を表す)、

—C(=O)—、

—O—、

—S(=O)_m—(mは0、1、または2を表す)、または

—NH—C(=O)—NH—

を表し、

R¹、R²、およびR³は、同一または異なっているいてもよく、

水素原子、

水酸基、

ハロゲン原子、

ニトロ基、

アミノ基、

C_{1-6} アルキル基、

C_{2-6} アルケニル基、

C_{2-6} アルキニル基、または

C_{1-6} アルコキシ基を表し、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがある C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているとしてもよく、水素原子または水酸基により置換されているとしてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているとしてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成しているとしてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5~7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成しているとしてもよい) によって置換されているとしてもよく、

R^1 、 R^2 、および R^3 が表すことがあるアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基により置換されているとしてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水

酸基または C_{1-6} アルコキシ基により置換されていてもよく、

R^4 は水素原子を表し、

R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 は、同一または異なっているいてもよく、水素原子、ハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、

R^9 は、 C_{1-10} アルキル基または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基を表し、この 3～8 員炭素環式基または複素環式基は、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、ハロゲン原子、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されてもよく、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、および C_{1-6} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、

但し、 Q が $-C(=O)-$ を表すとき、 R^2 および R^3 が同時にメトキシ基を表すことはない)

2. R^1 が水素原子を表し、 R^2 および R^3 が、同一または異なっているいてもよく、水素原子以外の基を表す、請求項 1 に記載の化合物。

3. R^2 が非置換 C_{1-6} アルコキシ基を表す、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

4. R^3 が水酸基または置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基を表す、請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物。

5. R^3 が $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は 0～6 の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す)、アミノ基 (このアミノ基上の 1 または 2 の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水

酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい）、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基（この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい）を表す）を表す、請求項1～4のいずれか一項に記載の化合物。

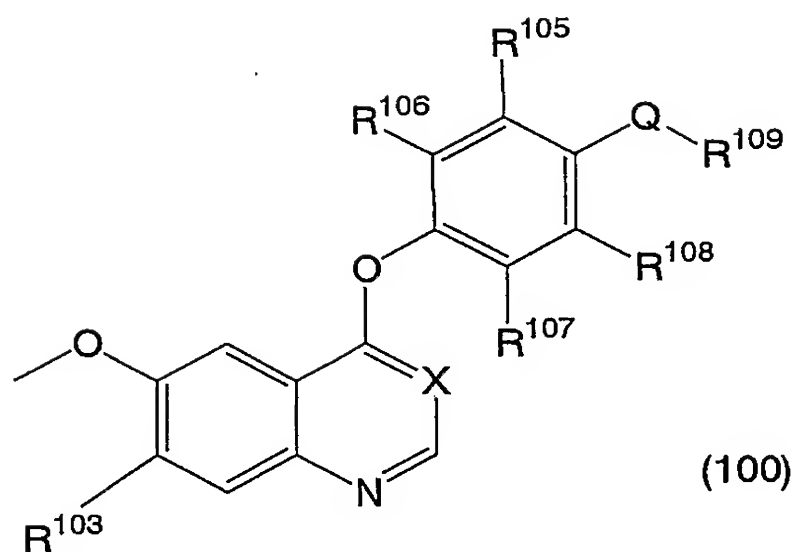
6. R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 がすべて水素原子を表すか、あるいは R^5 、 R^6 、 R^7 、および R^8 のいずれか一つまたは二つが水素原子以外の基を表し、残りすべてが水素原子を表す、請求項1～5のいずれか一項に記載の化合物。

7. R^9 が、飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表し、この4～7員炭素環式基または複素環式基は、酸素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換されてもよく、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、および C_{1-4} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

8. R^9 が、フェニル基を表し、このフェニル基のパラ位が C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基により置換された、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

9. R^9 が、*tert*-ブチル基により置換された C_{1-4} アルキル基、または1～3個の C_{1-4} アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す、請求項1～6のいずれか一項に記載の化合物。

10. 式(I)の化合物が式(100)により表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

XはCHまたはNを表し、

Qは、

—N(—R¹¹⁰)—(式中、R¹¹⁰は水素原子またはC₁₋₄アルキル基を表す)、

—C(—R¹¹¹)(—R¹¹²)—(式中、R¹¹¹およびR¹¹²は、同一または異なってもよく、水素原子またはC₁₋₄アルキルカルボニルオキシ基を表す)、または

—O—

を表し、

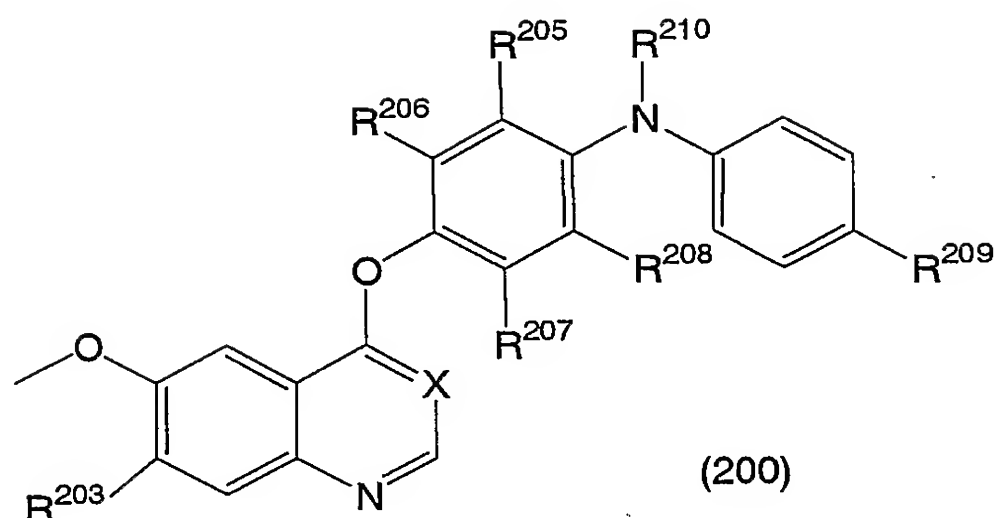
R¹⁰³は、水酸基またはC₁₋₆アルコキシ基を表し、このC₁₋₆アルコキシ基は、水酸基、ハロゲン原子、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキルカルボニル基、カルボキシル基、C₁₋₆アルコキシカルボニル基、—(C=O)—NR¹⁴R¹⁵(R¹⁴およびR¹⁵は、同一または異なってもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよいC₁₋₄アルキル基を表すか、あるいはR¹⁴とR¹⁵はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、アミノ基(このアミノ基上の1または2の水素原子は、C₁₋₆アルキル基または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置

換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3～8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が 2 つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの 2 つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の 5～7 員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) により置換されていてもよく、

R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{105} 、 R^{106} 、 R^{107} 、および R^{108} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{109} は、飽和または不飽和の 4～7 員炭素環式基または複素環式基を表し、この 4～7 員炭素環式基または複素環式基は、酸素原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ハロゲン原子、または飽和または不飽和の 4～7 員炭素環式基または複素環式基により置換されてもよく、 C_{1-4} アルキル基、 C_{2-4} アルケニル基、および C_{1-4} アルコキシ基は更に、ハロゲン原子または飽和または不飽和の 4～7 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)

11. 式(I)の化合物が式(200)により表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

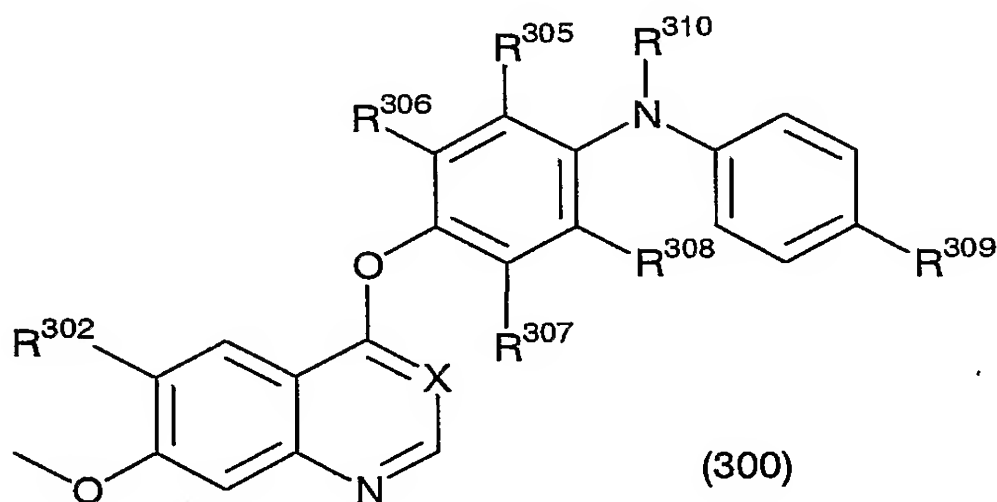
R^{203} は、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0~6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっていてもよく、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6}

アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、および R^{208} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{205} 、 R^{206} 、 R^{207} 、および R^{208} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{209} は、 C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の4～7員炭素環式基または複素環式基を表し、 R^{210} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

12. 式(I)の化合物が式(300)により表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

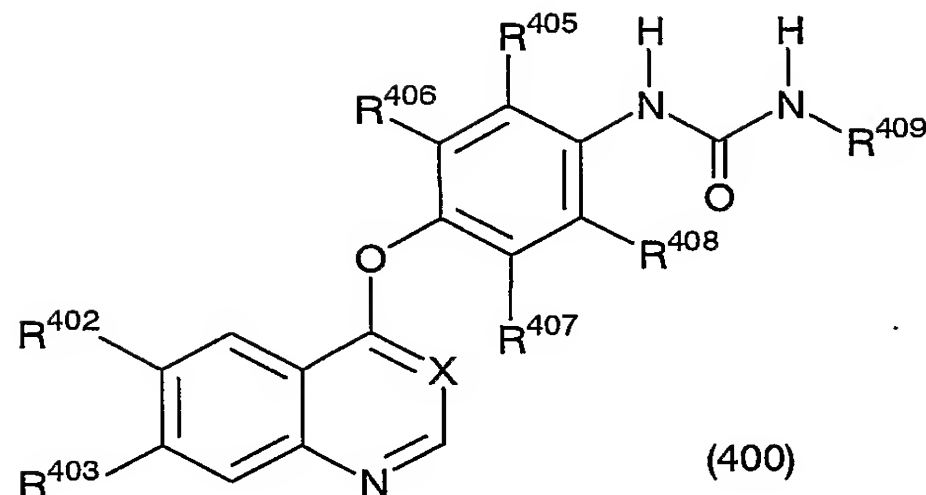
R^{302} は、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0～6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されていてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なってもよ

く、水素原子または水酸基により置換されていてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒にあって飽和の 5 または 6 員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基上の 1 または 2 の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよい)、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の 3 ~ 8 員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が 2 つの C_{1-6} アルキル基により置換されている場合にはこの 2 つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の 5 ~ 7 員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい) を表す) を表し、

R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、および R^{308} はすべて水素原子を表すか、あるいは R^{305} 、 R^{306} 、 R^{307} 、および R^{308} のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、 C_{1-4} アルキル基、 C_{1-4} アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R^{309} は、 C_{1-4} アルキル基または飽和または不飽和の 4 ~ 7 員炭素環式基または複素環式基を表し、 R^{310} は水素原子または C_{1-4} アルキル基を表す)

13. 式(I)の化合物が式(400)により表される、請求項1に記載の化合物。



(上記式中、

Xは、CHまたはNを表し、

R^{402} および R^{403} は、同一または異なっているいてもよく、 $-O-(CH_2)_p-R^{13}$ (p は0~6の整数を表し、 $-(CH_2)_p-$ は C_{1-6} アルキル基、水酸基、またはハロゲン原子により置換されているいてもよく、 R^{13} は水素原子、水酸基、ハロゲン原子、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、カルボキシル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、 $-(C=O)-NR^{14}R^{15}$ (R^{14} および R^{15} は、同一または異なっているいてもよく、水素原子または水酸基により置換されているいてもよい C_{1-4} アルキル基を表すか、あるいは R^{14} と R^{15} はそれらが結合している窒素原子と一緒になって飽和の5または6員の複素環式基を表す)、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、アミノ基 (このアミノ基上の1または2の水素原子は、 C_{1-6} アルキル基または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、この C_{1-6} アルキル基は更に水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよい)、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基 (この炭素環式基または複素環式基は、水酸基、酸素原子、 C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、 C_{2-6} アルキニル基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、または飽和または不飽和の3~8員炭素環式基または複素環式基により置換されているいてもよく、これらの C_{1-6} アルキル基、 C_{2-6} アルケニル基、および C_{2-6} アルキニル基は更に水酸基、

C₁₋₆アルコキシ基、または飽和または不飽和の3～8員炭素環式基または複素環式基により置換されていてもよく、この炭素環式基または複素環式基が2つのC₁₋₆アルキル基により置換されている場合にはこの2つのアルキル基は一緒になってアルキレン鎖を形成していてもよく、またこの炭素環式基または複素環式基は他の飽和または不飽和の5～7員炭素環または複素環と縮合して二環式基を形成してもよい)を表す)を表し、

R⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷、およびR⁴⁰⁸はすべて水素原子を表すか、あるいはR⁴⁰⁵、R⁴⁰⁶、R⁴⁰⁷、およびR⁴⁰⁸のいずれか一つまたは二つがハロゲン原子、C₁₋₄アルキル基、C₁₋₄アルコキシ基、ニトロ基、またはアミノ基を表し、残りすべてが水素原子を表し、

R⁴⁰⁹は、*t*-ブチル基により置換されたC₁₋₄アルキル基、または1～3個のC₁₋₄アルキル基により置換されていてもよい飽和の5～7員炭素環式基を表す)

14. 請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物を含んでなる、医薬組成物。

15. Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる、請求項14に記載の医薬組成物。

16. Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患が悪性腫瘍である、請求項15に記載の医薬組成物。

17. 悪性腫瘍が、胃ガン、脳腫瘍、大腸ガン、膵ガン、肺ガン、腎ガン、卵巣ガン、および前立腺ガンからなる群から選択される、請求項16に記載の医薬組成物。

18. Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防に用いられる薬剤の製造のための、請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の使用。

19. 請求項1～13のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学上許容される塩もしくは溶媒和物の治療上または予防上の有効量を哺乳類に投与する工程を含んでなる、Bekの自己リン酸化の阻害が治療上または予防上有効である疾患の治療または予防方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10803

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D215/22, 401/12, 409/12, 413/12, 417/12, 453/02,
239/88, A61K31/439, 31/47, 31/4709, 31/517, 31/5377,
31/496, 31/55, 31/551, A61P1/00, 1/18, 11/00, 13/12,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D215/22, 401/12, 409/12, 413/12, 417/12, 453/02,
239/88, A61K31/439, 31/47, 31/4709, 31/517, 31/5377,
31/496, 31/55, 31/551, A61P1/00, 1/18, 11/00, 13/12,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 860433 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA), 26 June, 1998 (26.06.98), & WO 97/17329 A1 & US 6143764 A & AU 9673400 A1	1-9, 13-18
X	WO 01/21594 A1 (ASTRAZENECA UK LTD.), 29 March, 2001 (29.03.01), & EP 1218356 A1 & BR 2000014133 A & NO 2002001401 A	1-12, 14-18
X	WO 00/43366 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 27 July, 2000 (27.07.00), & EP 1153920 A1 & BR 2000007656 A & NO 2001002617 A	1-9, 13-18

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not
considered to be of particular relevance
"E" earlier document but published on or after the international filing
date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is
cited to establish the publication date of another citation or other
special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other
means
"P" document published prior to the international filing date but later
than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or
priority date and not in conflict with the application but cited to
understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered novel or cannot be considered to involve an inventive
step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be
considered to involve an inventive step when the document is
combined with one or more other such documents, such
combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
21 January, 2003 (21.01.03)

Date of mailing of the international search report
04 February, 2003 (04.02.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

International application No.
PCT/JP02/10803

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 01/21596 A1 (ASTRAZENECA UK LTD.), 29 March, 2001 (29.03.01), & EP 1218354 A1 & BR 2000014116 A & NO 2002001399 A	1-9, 14-18
X	JP 11-158149 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 15 June, 1999 (15.06.99), (Family: none)	1-7, 14-18
X	WANG, Yanong D. et al., Inhibitors of Src tyrosine kinase: the preparation and structure- activity relationship of 4-anilino-3- cyanoquinolines and 4-anilinoquinazolines, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2000), Vol.10, No.21, pages 2477 to 2480	1-6, 14-18
X	WO 96/09294 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LTD.), 28 March, 1996 (28.03.96), & JP 10-505600 A & EP 782570 A1 & AU 9534824 A & ZA 9507853 A	1-12, 14-18
P,X	WO 02/32872 A1 (Eisai Co., Ltd.), 25 April, 2002 (25.04.02), & AU 2001095986 A	1-9, 13-18
P,X	WO 02/88110 A1 (Kirin Brewery Co., Ltd.), 07 November, 2002 (07.11.02), & JP 2003-012668 A	1-7, 14-18
P,X	JP 2002-030083 A (Kirin Brewery Co., Ltd.), 29 January, 2002 (29.01.02), (Family: none)	1-6, 14-18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10803

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. 19

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 19 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy, and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Compounds which have the chemical structure common to a group of compounds represented in Markush form in claims 1 to 13 and exhibit antitumor activity are publicly known as disclosed in documents including EP 860433 A1, WO 01/21594 A1, WO 00/43366 A1 and JP11-158149 A, and the chemical structure is therefore not considered as an important chemical structural element.

Since claims 14 to 18 refer to claims 1 to 13, a group of inventions of claims 1 to 18 is not considered as being so linked as to form a single general inventive concept.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/10803

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/00, 35/00, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched (International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 15/00, 35/00, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D215/22, 401/12, 409/12, 413/12, 417/12, 453/02, 239/88, A61K31/439, 31/47, 31/4709, 31/517, 31/5377, 31/496, 31/55, 31/551, A61P1/00, 1/18, 11/00, 13/12, 15/00, 35/00, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07D215/22, 401/12, 409/12, 413/12, 417/12, 453/02, 239/88, A61K31/439, 31/47, 31/4709, 31/517, 31/5377, 31/496, 31/55, 31/551, A61P1/00, 1/18, 11/00, 13/12, 15/00, 35/00, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

REGISTRY (STN), CA (STN), CAOLD (STN), CAPLUS (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP 860433 A1 (KIRIN BEER KABUSHIKI KAISHA) 1998.06.26 &WO 97/17329 A1 &US 6143764 A &AU 9673400 A1	1-9, 13-18
X	WO 01/21594 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 2001.03.29 &EP 1218356 A1 &BR 2000014133 A &NO 2002001401 A	1-12, 14-18
X	WO 00/43366 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2000.07.27 &EP 1153920 A1 &BR 2000007656 A &NO 2001002617 A	1-9, 13-18

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

21.01.03

国際調査報告の発送日

04.02.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

榎本 佳予子



4P

9638

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	WO 01/21596 A1 (ASTRAZENECA UK LIMITED) 2001.03.29 &EP 1218354 A1 &BR 2000014116 A &NO 2002001399 A	1-9, 14-18
X	JP 11-158149 A (麒麟麦酒株式会社) 1999.06.15 (ファミリーなし)	1-7, 14-18
X	WANG, Yanong D. et al., Inhibitors of Src tyrosine kinase: the preparation and structure-activity relationship of 4- anilino-3-cyanoquinolines and 4-anilinoquinazolines, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters (2000), Vol.10, No.21, p.2477-2480	1-6, 14-18
X	WO 96/09294 A1 (THE WELLCOME FOUNDATION LIMITED) 1996.03.28 &JP 10-505600 A &EP 782570 A1 &AU 9534824 A &ZA 9507853 A	1-12, 14-18
PX	WO 02/32872 A1 (エーザイ株式会社) 2002.04.25 &AU 2001095986 A	1-9, 13-18
PX	WO 02/88110 A1 (麒麟麦酒株式会社) 2002.11.07 &JP 2003-012668 A	1-7, 14-18
PX	JP 2002-030083 A (麒麟麦酒株式会社) 2002.01.29 (ファミリーなし)	1-6, 14-18

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 19 は手術又は治療による人体の処置方法及び診断方法であり、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲 1 ～ 13 にマーカッシュ形式で記載された化合物群に共通する化学構造を有し、抗腫瘍活性を有する化合物は、EP 860433 A1、WO 01/21594 A1、WO 00/43366 A1 及び JP 11-158149 A をはじめとする文献に記載されるように公知のものであるから、上記の化学構造が重要な化学構造要素であるとは認められない。

そして、請求の範囲 14 ～ 18 は、請求の範囲 1 ～ 13 を引用するものであるから、請求の範囲 1 ～ 18 に係る発明群は、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているとは認められない。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。